



Manual de **PATOLOGÍA TIROIDEA**



COORDINADOR

Dr. Sergio Donnay Candil

Con el aval de:

TiroSeen
Área de Tiroides

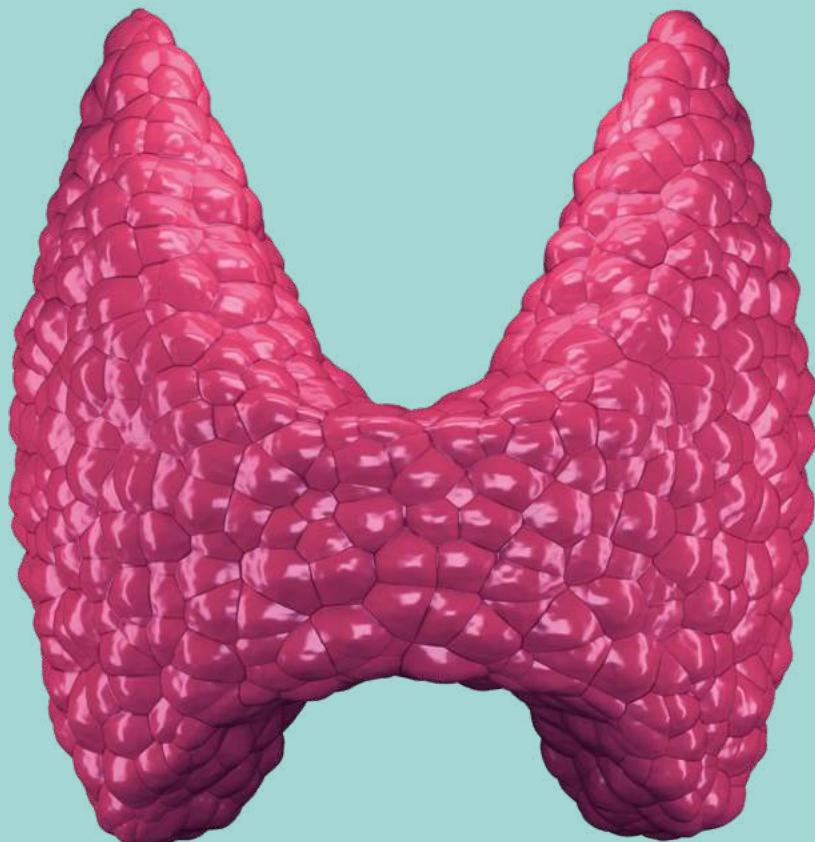
SEEN 
Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición





Manual de

PATOLOGÍA TIROIDEA



Título original: **Manual de Patología Tiroidea**

ISBN: **978-84-16813-65-0**

© 2018 Fundación Merck Salud

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido del mismo refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Fundación Merck Salud.

Edita: **ENFOQUE EDITORIAL S.C.**
Avda. de Europa 16, chalet 13
28224, Pozuelo de Alarcón, Madrid.

PRÓLOGO

En el momento de escribir el Prólogo de este magnífico Manual, no hace ni una semana del fallecimiento de Gabriella Morreale de Escobar*. Sin ninguna duda, este libro está embebido del espíritu de Gabriella, porque ha sido quien nos ha guiado en muchos de los avances de la tiroidología en España en los últimos 50 años, y esta obra, por lo tanto, no puede más que transmitir buena parte de su incomparable legado. Todos los endocrinólogos que tenemos que tratar a nuestros pacientes con patologías de la tiroides no podemos más que rendirle homenaje a Gabriella, y también a Paco Escobar, dedicándoles a los dos este Manual, que sin lugar a dudas es también consecuencia de su magisterio, ya intemporal, sobre la generación actual autora del mismo.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) está muy orgullosa y satisfecha de esta obra que va a ser compañera de camino diario como Manual de consulta, tanto para residentes como para especialistas ya con experiencia. La actividad del Área de Tiroides de la SEEN es un ejemplo de buen hacer y entusiasmo, y por ello sus productos científicos y sus reuniones anuales son acogidas con gran expectación por los socios de la SEEN. Esta Área de conocimiento como tal, lleva un recorrido relativamente corto, pero en sus orígenes, el Grupo de Trabajo de Déficit de yodo, hace algunos años reconvertido a Grupo de Déficit de Yodo y Disfunción Tiroidea, es uno de los más antiguos y con mayor prestigio de la SEEN, y cómo no, Gabriella Morreale y Paco Escobar fueron el alma mater del mismo durante muchos años. Con una dinámica similar, el Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides ha sido también un grupo muy activo, y su reunión anual, un foro y punto de encuentro ineludible para todos aquellos que queremos estar al día y contactar con los líderes de este tema. Hace muy pocos años, finalmente, se creó el Grupo de Trabajo de Imagen Cervical, con la finalidad, entre otras, de formar y acreditar a los endocrinólogos españoles en la utilización de la imagen ecográfica cervical y sobre todo tiroidea, para el diagnóstico y la terapia de problemas nodulares y tumorales tiroideos. Hoy en día, todos los servicios de Endocrinología españoles, deberían necesariamente disponer de ecógrafo para exploración tiroidea, punción de nódulos sospechosos o procedimientos invasivos diversos. Esperamos que este objetivo se cumpla a corto plazo y la utilización del ecógrafo en la consulta de Endocrinología sea lo habitual. La SEEN seguirá apoyando en los próximos años el programa de adquisición compartida de ecógrafos con las sociedades autonómicas de nuestro país, con el fin de facilitar al máximo la incorporación de este equipamiento a nuestros servicios asistenciales. De la fusión de estos tres Grupos, nace hace tres años, el Área de Conocimiento de Patología Tiroidea de la SEEN, cuya reunión anual, actualmente calendarizada en el mes de mayo para hacerla coincidir con el Mes Internacional de Tiroides, es una reunión de una extraordinaria calidad y con un nivel científico internacional.

La SEEN, ha sido siempre y seguirá siendo una sociedad profesional con una gran ambición en lo científico y en la transferencia del conocimiento a nuestros socios para que lo puedan aplicar a los pacientes y gracias a este Manual de Patología Tiroidea, tan magníficamente coordinado por Sergio Donnay, y que cuenta como autores a los endocrinólogos más expertos y reputados del momento en los diferentes problemas que afectan al tiroides, esta transferencia de conocimiento queda garantizada. Mi agradecimiento y felicitación a los autores y al coordinador de la obra, y a la Fundación Merck Salud. En el Manual se abordan todos los aspectos más relevantes de la patología tiroidea, desde la disfunción hormonal a la deficiencia de yodo. No me cabe ninguna duda que los que lo incorporéis a vuestras fuentes de consulta cotidiana lo vais a disfrutar y os va a ser de gran utilidad. Enhorabuena a los autores, a los lectores que sin dudas nos va a enriquecer, y al conjunto del Área de Conocimiento de Tiroides de la SEEN.

Manel Puig Domingo
Presidente de FSEEN

*La Dra. Gabriella Morreale de Escobar falleció en Madrid el día 4 de diciembre de 2017.

PRESENTACIÓN

Este Manual ve la luz a los pocos meses del fallecimiento de la profesora Gabriella Morreale, quien, junto a su marido el Dr. Francisco Escobar del Rey, a lo largo de su carrera investigadora contribuyeron, con sus aportaciones, de manera decisiva al campo de la fisiopatología tiroidea. De sus investigaciones, destaca la implantación de las técnicas de detección precoz de hipotiroidismo congénito mediante la medida de TSH en la sangre del talón de recién nacidos, lo que ha permitido que miles de pacientes con hipotiroidismo congénito hayan sido diagnosticados y tratados de forma precoz, evitándoles así una grave minusvalía psíquica.

La investigación, en un campo como es el de la Medicina, resulta fundamental para que ésta progrese, ya que son necesarios nuevos conocimientos y herramientas para mejorar los tratamientos de las enfermedades ya existentes o para prevenir o tratar enfermedades emergentes.

Con los avances médicos que se producen casi a diario, nace un reto: el de encontrar el equilibrio entre los datos de la investigación clínica y la práctica asistencial, en la que los profesionales sanitarios requieren tomar decisiones fundamentadas en pruebas científicas.

A principio de los años 90 del pasado siglo se utilizó por primera vez, en la Universidad de McMaster en Canadá, el término Medicina Basada en la Evidencia que en aquel momento, se definió como la integración de la mejor evidencia disponible en la experiencia clínica y los valores de los pacientes para lograr el mejor manejo de su enfermedad.

En la actualidad la Medicina Basada en la Evidencia trata de mejorar la calidad de la información sobre la que los facultativos basan sus decisiones. De este modo, y desde un punto de vista asistencial, el empleo de las guías de práctica clínica en la actividad diaria constituye un elemento importante que, bien utilizado, contribuye a mejorar la práctica profesional. Gracias a ellas y, como complemento al método clínico, se facilita la toma de decisiones médicas en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

La Fundación Merck Salud con el aval de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición publica, por primera vez, este Manual de Patología Tiroidea con el fin de poder ayudar al profesional sanitario a afrontar su labor asistencial teniendo en cuenta los factores y circunstancias que les ayuden en la aplicación del tratamiento más adecuado para los pacientes.

La obra se divide en cuatro grandes bloques basados cada uno de ellos, fundamentalmente, en las guías de la European Thyroid Association (ETA) y de la American Thyroid Association (ATA)*: hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades tiroideas y gestación y enfermedades originarias por deficiencia de yodo. A lo largo del libro, entre otros temas, se trata la etiología, diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo y del hipotiroidismo, la orbitopatía de la enfermedad de Graves, la función tiroidea durante la gestación, la tiroiditis postparto o el cribado de disfunción tiroidea gestacional.

Del mismo modo, se dedica un bloque específico a las enfermedades originadas por deficiencia de yodo, donde se recoge su evolución en España, así como las enfermedades que provoca en adultos y en niños y el tratamiento que deberían recibir las gestantes.

Quiero agradecer la colaboración de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición por avalar este trabajo, al Dr. Sergio Donnay Candil por haber coordinado esta obra de manera tan excelente y al Dr. Miquel Puig Domingo, presidente de FSEEN por haberla prologado.

* El desarrollo de cada capítulo se basa fundamentalmente en las Guías de: Hipertiroidismo (ETA 2015, ATA 2016), Hipotiroidismo (ATA 2012, ATA 2014, BTA 2015), Enfermedades Tiroideas y Gestación (ETA 2014, ATA 2017) y Nutrición y Yodo (Guías ATA 2012, 2014, 2017).

Quiero hacer extensivo el agradecimiento a todos los redactores de capítulos y apartados: Emma Anda Apiñániz, Susana Ares Segura, Juan José Arrizabalaga Abasolo, Cristina Claret Torrents, Juan José Díez Gómez, Nerea Eguiatz Esparza, Juan Carlos Galofré Ferrater, Gema Grau Bolado, Pedro Luis Iglesias Lozano, Ana Irigaray Echarri, Anna M. Lucas Martín, Amelia Oleaga Alday, Piedad Santiago Fernández, Julia Sastre Marcos, Frederic Tortosa Henzi, Inés Velasco López, Lluís Vila Ballester, Silvia Elisa Wengrowicz Soiffer.

Confío que la lectura de este Manual les resulte de interés.

De este modo, la Fundación Merck Salud trata de contribuir, con el conocimiento de expertos en la materia, a orientar los mejores tratamientos para estos pacientes, lo que constituye el núcleo fundamental de nuestra actividad.

Carmen González Madrid
Presidenta Ejecutiva Fundación Merck Salud

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la glándula tiroideas, si excluimos el nódulo tiroideo y el cáncer de tiroides, representan una de las patologías más frecuentes de las consultas de Endocrinología de cualquier nivel asistencial.

La mayor precisión y sencillez de los métodos analíticos para la valoración de la función tiroidea a partir de la década de los 80 del pasado siglo unido a su mayor disponibilidad en cualquier nivel asistencial, ha originado un notable incremento del diagnóstico de las enfermedades tiroideas, cada vez en fases más precoces, superando en muchos casos el diagnóstico en etapas subclínicas frente a la enfermedad manifiesta.

En los últimos cinco años se han publicado varias Guías de Sociedades Científicas que actualizan los conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de diferentes enfermedades tiroideas, expresados en forma de recomendaciones de diferentes grados y apoyadas en diferentes tipos de evidencia.

Fundamentalmente bajo este enfoque, los autores del presente Manual de Patología Tiroidea, clínicos de diferentes especialidades que reúnen amplia experiencia asistencial junto a una notable claridad expositiva, actualizan los conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de las diferentes entidades clínicas de la hiper e hipofunción de la glándula tiroidea. Igualmente, el mejor conocimiento de la influencia del metabolismo del yodo sobre la aparición de diversas enfermedades tiroideas, la trascendencia de la enfermedad tiroidea durante la gestación y la aparición de situaciones de disfunción tiroidea secundarias al uso de nuevos fármacos, especialmente inmunomoduladores y antineoplásicos, son otros de los aspectos más novedosos de la patología tiroidea que aparecen ampliamente desarrollados en el presente Manual.

Habida cuenta la transversalidad de la patología tiroidea, en su manejo aparecen implicados no solo especialistas de Endocrinología sino que otros facultativos de Laboratorio Clínico, Atención Primaria, Ginecología y Obstetricia, Pediatría, Medicina Interna y más recientemente los especialistas de Oncología, desempeñan un papel clave en la detección precoz de diferentes alteraciones de la función tiroidea. Es por ello, que en el presente Manual se ha realizado un notable esfuerzo en intentar la conjunción del mayor rigor científico con un enfoque eminentemente práctico de las enfermedades tiroideas revisadas. Confiamos en que este objetivo se haya logrado y que este Manual de Patología Tiroidea se configure como libro de consulta de referencia de diferentes especialistas, tanto con experiencia clínica consolidada como en período de formación.

En última instancia es nuestro deseo, que el mejor conocimiento sobre la patología tiroidea que puede aportarnos a todos el presente Manual, redunde en la mejor atención posible al paciente con enfermedad tiroidea de nuestra práctica clínica habitual.

La contribución de la Fundación Merck Salud en el desarrollo y edición del presente Manual de Patología Tiroidea ha sido decisiva y desde estas líneas deseo mostrar en nombre de sus autores y del mío propio, nuestra gratitud por su tradicional apoyo a la difusión del conocimiento en el ámbito de la Medicina.

Para concluir, deseo manifestar mi reconocimiento y admiración hacia la doctora Gabriella Morreale, recientemente fallecida y hacia su marido el doctor Francisco Escobar, impulsores ambos de la Tiroidología española y en los que, de forma cada vez más infrecuente en nuestra sociedad, se aunaba junto a una excelencia científica una extraordinaria calidad humana, de las que muchas generaciones de endocrinólogos de nuestro país tuvimos la suerte de disfrutar.

Sergio Donnay Candil
Coordinador de Manual de Patología Tiroidea



ÍNDICE DE AUTORES

Coordinador

Sergio Donnay Candil

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Madrid*

Autores

Emma Anda Apiñániz

*Servicio de Endocrinología.
Complejo Hospitalario de Navarra.
Pamplona*

Susana Ares Segura

*Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid*

Juan José Arrizabalaga Abasolo

*Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Araba-Arabako
Unibertsitate Ospitalea. Osakidetza-Servicio
Vasco de Salud.
Vitoria-Gasteiz, Araba*

Cristina Claret Torrents

*Bcn Diabetes & Endocrine Institute.
Barcelona*

Juan José Díez Gómez

*Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid*

Nerea Eguilaz Esparza

*Servicio de Endocrinología.
Complejo Hospitalario de Navarra.
Pamplona*

Juan Carlos Galofré Ferrater

*Departamento de Endocrinología y Nutrición.
Clínica Universidad de Navarra.
Pamplona*

Gema Grau Bolado

*Servicio de Endocrinología Infantil.
Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.
Vizcaya*

Pedro Luis Iglesias Lozano

*Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid*

Ana Irigaray Echarri

*Servicio de Endocrinología.
Complejo Hospitalario de Navarra.
Pamplona*

Anna M. Lucas Martín

*Servei d'Endocrinologia i Nutrició.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Barcelona*

Amelia Oleaga Alday

*Servicio Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Basurto.
Bilbao*

Piedad Santiago Fernández

*UGC Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario de Jaén.
Jaén*

Julia Sastre Marcos

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario de Toledo.
Toledo*

Frederic Tortosa Henzi

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de la Vall d'Hebron.
Barcelona*

Inés Velasco López

*Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital de Riotinto.
Huelva*

Lluís Vila Ballester

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Moisès Broggi.
Barcelona*

Silvia Elisa Wengrowicz Soiffer

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Centre de Diagnòstic i Tractament Bailén 21;
IDECA; Creu Blava.
Barcelona*



ÍNDICE DE CONTENIDO

HIPERTIROIDISMO

- | | |
|--|----|
| 1. Etiología, clínica y diagnóstico del hipertiroidismo
C. Claret Torrents | 15 |
| 2. Orbitopatía de Graves
S. Wengrowicz Soiffer | 21 |
| 3. Otras causas de hipertiroidismo
P.L. Iglesias Lozano | 27 |
| 4. Tratamiento del hipertiroidismo
E. Anda Apiñániz, N. Eguiñaz Esparza y A. Irigaray Echarri | 33 |

HIPOTIROIDISMO

- | | |
|--|----|
| 5. Etiología, clínica y diagnóstico del hipotiroidismo
J. Sastre Marcos | 41 |
| 6. Tratamiento del hipotiroidismo
A. Lucas Martín | 51 |
| 7. Hipotiroidismo subclínico
J.J. Díez Gómez | 57 |

ENFERMEDAD TIROIDEA Y GESTACIÓN

- | | |
|--|----|
| 8. Función tiroidea durante la gestación
J.C. Galofré Ferrater | 69 |
| 9. Hipotiroidismo durante la gestación: diagnóstico y tratamiento
A. Oleaga Alday | 73 |
| 10. Hipertiroidismo durante la gestación: diagnóstico y tratamiento
L. Vila Ballester | 81 |
| 11. Tiroiditis postparto
F. Tortosa Henzi | 87 |
| 12. Cribado de disfunción tiroidea gestacional
I. Velasco López | 91 |

ENFERMEDADES ORIGINADAS POR DEFICIENCIA DE YODO

- | | |
|--|-----|
| 13. Metabolismo del yodo. Evolución de la deficiencia de yodo en España
J.J. Arrizabalaga Abasolo | 99 |
| 14. Deficiencia de yodo en adultos
P. Santiago Fernández | 109 |
| 15. Deficiencia de yodo en niños y gestantes
G. Grau Bolado | 113 |
| 16. Profilaxis y tratamiento de la deficiencia de yodo
S. Ares Segura | 119 |



HIPERTIROIDISMO

1. Etiología, clínica y diagnóstico del hipertiroidismo
2. Orbitopatía de Graves
3. Otras causas de hipertiroidismo
4. Tratamiento del hipertiroidismo

Etiología, clínica y diagnóstico del hipertiroidismo

C. Claret Torrents

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presentan las distintas causas que pueden ocasionar tirotoxicosis, su mecanismo patogénico, la constelación de síntomas y signos que afectan a casi todos los órganos y sistemas, y cómo llegar a un diagnóstico correcto en base a la clínica y las exploraciones complementarias.

ETIOLOGÍA

Desde un punto de vista etiopatogénico, podemos hablar de dos grandes causas de tirotoxicosis: aquellas que cursan con un aumento de síntesis hormonal y las que cursan con una destrucción glandular y liberación de hormona tiroidea preformada a la circulación.

Las del primer grupo cursan con una captación gammagráfica de radioyodo normal o aumentada, reflejo de la síntesis hormonal “de novo” y son las que agrupamos bajo el término de “hipertiroidismo”.

En las segundas la captación gammagráfica está disminuida o ausente (**Tabla 1**).

Determinar la etiología de la tirotoxicosis es básico de cara a establecer un tratamiento correcto tras el diagnóstico (**Recomendación grado A, Calidad de evidencia B**)¹.

Causas de tirotoxicosis con captación de radioyodo normal o aumentada

- **Enfermedad de Graves.** Es la causa más frecuente de tirotoxicosis tanto en adultos como en niños². Se distingue clínicamente de otras formas de hipertiroidismo por la presencia de bocio difuso, oftalmopatía y, ocasionalmente, mixedema pretibial. Se trata de una enfermedad autoinmune, caracterizada por la producción de inmunoglobulinas IgG, que estimulan el receptor de la hormona estimulante del tiroides.

• **Hashitoxicosis.** Se sitúa dentro del espectro de causas autoinmunes de tirotoxicosis. Inicialmente se comporta como una enfermedad de Graves, con anticuerpos estimulantes del receptor de la TSH, y posteriormente vira a hipotiroidismo, tras una infiltración linfocítica crónica glandular similar a la de la enfermedad de Hashimoto.

• **Bocio tóxico multinodular y adenoma tóxico.** Es la segunda causa más frecuente de tirotoxicosis y la causa más frecuente en ancianos, especialmente en regiones con déficit de yodo (en el caso del bocio multinodular). Se produce un hiperplasia focal o difusa de las células de los folículos tiroideos, como consecuencia de mutaciones somáticas en los genes del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

• **Exceso de yodo.** Puede desencadenar hipertiroidismo en altas dosis; por ejemplo, tras la ingesta de amiodarona o tras la inyección de contraste yodado en una tomografía computarizada (TC). La captación gammagráfica estará aumentada sólo cuando haya pasado suficiente tiempo para que el yodo administrado sea excretado (habitualmente entre 2 y 4 semanas).

• **Enfermedad trofoblástica y tumores de células germinales.** En la mola hidatiforme/corioncarcino y en algunos tumores testiculares de células germinales, se produce una hipersecreción de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), cuya subunidad β tiene una alta homología con la de la TSH. Algunos de estos casos cursan con hipertiroidismo clínico.

• **Hipertiroidismo mediado por TSH.** Puede producirse por causas neoplásicas (adenoma hipofisario productor de TSH) o no neoplásicas (mutaciones en el receptor nuclear de la T_3 o mutaciones activadoras del receptor de la TSH).

Tabla 1. Causas de tirotoxicosis en función de la captación de radioyodo en la gammagrafía tiroidea.

Captación de ^{131}I normal o elevada	Captación de ^{131}I disminuida o ausente
Enfermedad de Graves Basedow	Tiroiditis subaguda (granulomatosa, De Quervain)
Adenoma tóxico / Bocio multinodular	Tiroiditis silente
Enfermedad trofoblástica	Amiodarona, inhibidores de la tirosina quinasa
Adenoma hipofisario secretor de TSH	Tiroiditis por palpación
Resistencia a hormonas tiroideas	Tirotoxicosis iatrogénica
	Tirotoxicosis facticia
	<i>Struma ovarii</i>
	Metástasis de carcinoma folicular de tiroides

Causas de tirotoxicosis con captación de radioyodo disminuida

Incluye tres categorías: los procesos inflamatorios de la glándula tiroideas (tiroiditis), la producción ectópica de hormonas tiroideas y la ingesta exógena de hormonas tiroideas.

- **Tiroiditis.** Inicialmente se produce una inflamación y destrucción del tejido tiroideo con un hipertiroidismo transitorio por la liberación de hormonas tiroideas preformadas. Esto se sigue de una segunda fase de hipotiroidismo que normalmente acaba resolviéndose. Hay diversas causas de tiroiditis:

- a) Subaguda granulomatosa o De Quervain: síndrome viral caracterizado por fiebre, dolor cervical anterior irradiado a mandíbulas y oídos (a veces intenso) y bocio. Cursa con velocidad de sedimentación alta ($>50\text{--}100 \text{ mm/h}$).
- b) Indolora/silente o linfocítica subaguda: es la típica del **periodo** postparto y tiene una etiopatogenia autoinmune.
- c) Secundaria a fármacos: amiodarona e inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, pazopanib, axitinib), interferón-alfa y litio.
- d) Secundaria a radiación, tras radioterapia externa o terapia con radioyodo.
- e) Secundaria a palpación: puede ocurrir después de una exploración física del tiroides o de una manipulación quirúrgica del cuello.

f) Ingesta exógena de hormona tiroidea (puede ser facticia o inadvertida).

g) Producción ectópica de hormona tiroidea: secundaria a *struma ovarii* o a metástasis masivas de un carcinoma folicular de tiroides.

CLÍNICA

La clínica es común para todas las causas de tirotoxicosis, aunque la causa más frecuente, la enfermedad de Graves, presenta particularidades como la oftalmopatía tiroidea y la dermopatía infiltrativa (mixe-dema pretibial).

Las consecuencias clínicas de la tirotoxicosis afectan virtualmente a todos los órganos y sistemas:

- Piel y faneras: la característica es la piel caliente. Hay un aumento de la sudoración y una intolerancia al calor. Puede aparecer alopecia y fragilidad ungueal con separación del lecho ungueal (uñas de Plummer).
- Cardiovascular: hay un aumento del gasto cardíaco, taquicardia, mayor amplitud del pulso, menor resistencia vascular periférica e hipertensión arterial sistólica. La fibrilación auricular aparece entre el 10-20% de los pacientes, sobre todo en pacientes ancianos. En casos de hipertiroidismo severo puede aparecer insuficiencia cardíaca congestiva.
- Endocrino-metabólico: hay una pérdida de peso por el aumento del metabolismo basal. La mayoría

de pacientes presentan un aumento del apetito. Hay un descenso de los niveles de colesterol y se puede producir una alteración del metabolismo de la glucosa con la aparición de una intolerancia a la misma.

- Ojos: hay retracción palpebral por la hiperactividad simpática. En la oftalmopatía de Graves hay proptosis (exoftalmos), dolor ocular/orbitario y puede aparecer diplopía por afectación de la musculatura extrínseca ocular.
- Respiratorio: la aparición de disnea se produce por un mayor consumo de O_2 y mayor producción de CO_2 , y por la debilidad de la musculatura respiratoria. Además, puede haber compresión traqueal en bocios de gran tamaño.
- Digestivo: hay una aceleración del tránsito digestivo que puede traducirse en un aumento del ritmo deposicional y malabsorción. Raramente aparecen vómitos o dolor abdominal. Puede haber disfagia en bocios de gran volumen. Pueden alterarse las transaminasas, las fosfatases alcalinas y, raramente, aparecer colestasis.
- Hematológico: puede aparecer anemia normocítica normocrómica, con ferritina elevada. El hipertiroidismo es una situación protrombótica por el aumento de algunos factores de coagulación plasmáticos.
- Óseo: hay un aumento de la resorción ósea con la consecuente disminución de su densidad. Analíticamente esto se traduce en un aumento de fosfatases alcalinas, osteocalcina e hipercalcemia con hipercalciuria. Hay, por tanto, un mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas.
- Urinario: es habitual en el hipertiroidismo la poliuria y nicturia. En niños es frecuente la enuresis.
- Gonadal: en mujeres se puede producir anovulación y oligomenorrea. En varones se produce un descenso en los niveles de testosterona libre en plasma y la espermatogénesis suele ser anormal o disminuida. También puede haber ginecomastia, descenso de la libido y disfunción eréctil.
- Neurológico: la hiperactividad simpática produce temblor fino distal e hiperreflexia. Es característica la debilidad muscular proximal.
- Psiquiátrico: es frecuente que aparezcan cambios de carácter y conductuales, como tendencia a la

ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, y en casos más graves, depresión, agitación o psicosis. Además aparecen problemas neurocognitivos como la dificultad de concentración, la desorientación y los problemas de memoria. Es frecuente también el insomnio.

En los niños y adolescentes, además el hipertiroidismo incide de forma especial, acelerando la velocidad de crecimiento y adelantando la maduración epifisaria.

Los pacientes más ancianos pueden presentar menos manifestaciones clásicas y cursar más frecuentemente con apatía, pérdida de peso, disnea y fibrilación auricular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipertiroidismo se realiza en 3 pasos: el reconocimiento de los signos y síntomas de la enfermedad, la confirmación bioquímica mediante analítica y la determinación de su etiología. En el **Anexo 1** se muestra un algoritmo diagnóstico.

Historia clínica

A todos los pacientes con sospecha clínica de hipertiroidismo se les debe realizar una anamnesis y exploración física detalladas, incluyendo la determinación de la frecuencia cardíaca y respiratoria, la tensión arterial y el peso. En la palpación tiroidea debe evaluarse la presencia o no de bocio, la consistencia glandular y la simetría y nodularidad. Son especialmente importantes la inspección ocular, de la piel y la auscultación cardiorrespiratoria para detectar posibles arritmias.

Confirmación analítica

El screening analítico comienza determinando los niveles de la hormona estimulante de la tiroide, que es el parámetro de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico³ (**Recomendación A, Calidad de evidencia A**), y que se encuentra disminuida en todos los pacientes con hipertiroidismo. Los ensayos de tercera generación de TSH por quimioluminiscencia, ampliamente utilizados hoy en día, detectan cambios de aproximadamente 0,01 mU/l⁴. Si la TSH está disminuida, debe determinarse la T_4 libre y la T_3 total o libre³.

En el momento de confirmación mediante analítica, hay una serie de **situaciones que pueden cursar con TSH baja** y con las que hay que hacer diagnóstico diferencial³ (**Recomendación A, Calidad de evidencia C**):

- **Hipotiroidismo central:** cursa con TSH baja y hormonas periféricas T_4 y T_3 normales/bajas.
- **Síndrome del eutiroideo enfermo:** en presencia de una enfermedad extratiroidea puede haber una TSH baja con T_4 en rango normal/bajo y T_3 muy baja.
- **Fase de recuperación de un hipertiroidismo:** la TSH puede tardar varias semanas en normalizarse tras una fase de hipertiroidismo, siendo ya normales la T_3 y T_4 .
- **Embarazo:** se produce un descenso fisiológico de la TSH en el primer trimestre.
- **Tratamiento con biotina:** puede ocasionar interacciones de laboratorio en la TSH y T_4/T_3 .

A su vez, puede diagnosticarse erróneamente hipertiroidismo en pacientes con anomalías en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (T_4 total con T_3 normal o normal/alta y TSH normal, lo que suele llamarse hipertiroxinemia eutiroidea).

Determinación etiológica

En un paciente con bocio simétrico, oftalmopatía reciente e hipertiroidismo, es muy probable el diagnóstico de enfermedad de Graves y se puede iniciar el tratamiento sin necesidad de otras pruebas complementarias.

Cuando el diagnóstico etiológico no es tan aparente, se puede ampliar el estudio con la determinación de anticuerpos antitiroideos, gammagrafía tiroidea o ecografía Doppler. La elección de la prueba inicial depende del coste, la disponibilidad y la experiencia de cada centro hospitalario.

- **Anticuerpos antirreceptor de tirotropina (TSI).** Su uso comparado con la gammagrafía reduce los costes y alcanza el diagnóstico de forma más rápida⁵. Su positividad confirma la enfermedad de Graves y además sirve para monitorizar la actividad de la enfermedad durante el tratamiento³ (**Recomendación B, Calidad de evidencia C**).

• **Gammagrafía.** Se recomienda si la sospecha clínica es de adenoma tóxico o bocio multinodular³ (**Recomendación A, Calidad de Evidencia C**). Se observa un patrón de captación focal en el adenoma y múltiples áreas hiper e hipocaptantes en el bocio multinodular), a diferencia de la enfermedad de Graves en la que hay una hipercaptación difusa. A veces pueden coexistir la enfermedad de Graves con un bocio multinodular no tóxico, y en este caso encontraremos anticuerpos TSI positivos con captación heterogénea en la gammagrafía. La captación disminuida o casi ausente de forma global indica inflamación y tiroiditis destructiva (**Tabla 1**).

• **Ecografía Doppler.** Es particularmente útil cuando la gammagrafía está contraindicada (gestación y lactancia). Puede distinguir entre la hiperactividad tiroidea por enfermedad de Graves (flujo aumentado) y la tiroiditis destructiva (flujo ausente)⁶.

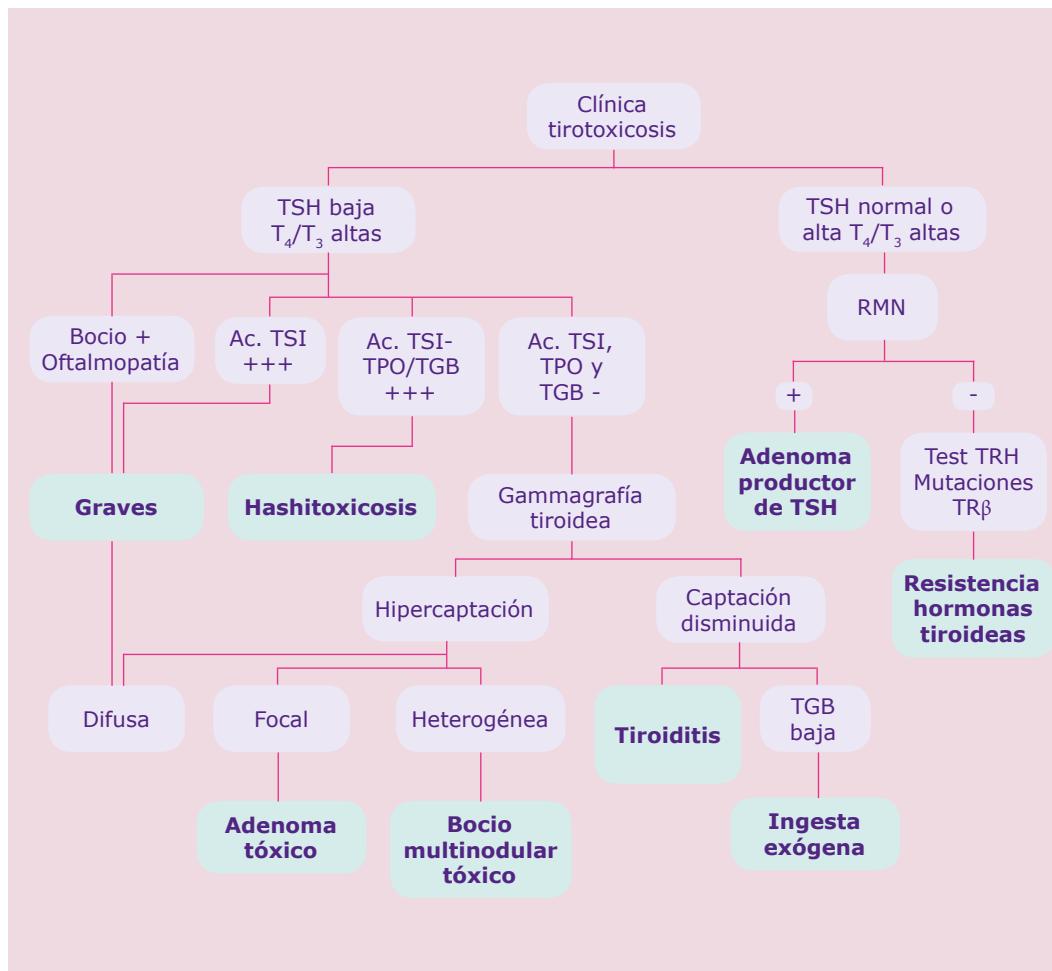
Otros test:

- Ratio T_3/T_4 : también es de utilidad cuando la gammagrafía está contraindicada. Esta ratio suele ser elevada (>20) en las causas de tirotoxicosis por aumento de síntesis hormonal y baja (<20) en las tiroiditis destructivas⁷.
- Tiroglobulina: la tirotoxicosis por ingesta exógena de levotiroxina es la única causa en la que la tiroglobulina se encuentra suprimida.

Recomendaciones

- En la causa más frecuente de hipertiroidismo, la enfermedad de Graves, la presencia de bocio, oftalmopatía y TSH baja son suficientes para el diagnóstico.
- La determinación de anticuerpos y la gammagrafía nos ayudan al diagnóstico etiológico en los demás casos.
- Cuando la gammagrafía está contraindicada, podemos usar otras pruebas como la eco-Doppler o la ratio T_3/T_4 .

ANEXOS



Anexo 1. Algoritmo diagnóstico en la tirotoxicosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–1421.
2. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594.
3. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4:149–163.
4. Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(3):684.
5. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care*. 2012; 18:1–14.
6. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4:70–71.
7. Carle A, Knudsen N, Pedersen IB, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P. Determinants of serum T_4 and T_3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:537–545.

Orbitopatía de Graves

S. Wengrowicz Soiffer

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía de Graves (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, además del mixedema circunscrito y la acropaquia. Su fenotipo más prevalente es el bocio difuso tóxico (la causa más frecuente de hipertiroidismo en zonas yodo-suficientes) y su tratamiento puede influir en la aparición o agravamiento de la orbitopatía. La OG clínica suele aparecer en los primeros 18 meses del diagnóstico del hipertiroidismo, ocasionalmente meses o años antes o después. Estas asociaciones son la expresión de antígenos tiroideos y orbitarios de reactividad cruzada. El hipertiroidismo grave ($T_3L \times 3$), prolongado, el hipotiroidismo no controlado y el tratamiento con radioyodo influyen en la aparición o progresión de la OG. La susceptibilidad genética de la OG está relacionada con variantes en el gen del receptor de interleuquina 23 (IL23R). El tabaco aumenta la gravedad y reduce la respuesta a los tratamientos, tanto de la OG como del hipertiroidismo¹. Otros factores de riesgo son el estrés emocional, el déficit de vitamina D, de selenio y las tiazolidinedionas (aumentan la adipogénesis orbitalia).

ETIOLOGÍA

El exceso de producción de hormonas tiroideas es causado por la activación de los receptores de tirotropina (TSH-R) por anticuerpos estimuladores tiroideos, producidos dentro y fuera de la tiroide. Las células inflamatorias intratiroideas también producen citoquinas (IL-1, TNF, interferón) induciendo la expresión de moléculas de adhesión (CD54), moléculas reguladoras (CD40), y moléculas MHC clase II, que a su vez activan células inflamatorias locales y pueden ayudar a mantener el proceso autoinmune intratiroideo. En la OG, se pueden encontrar infiltrados de células inflamatorias, predominantemente células T activadas en los músculos extraoculares y en el tejido conectivo orbital, que reconocen a los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) y TSH-R, los dos principales autoantígenos en la OG, física y funcionalmente acoplados en los fibroblastos orbitarios. Las citoquinas liberadas por el infiltrado activan estos fibroblastos, estimulando la producción de glicosaminoglicanos (GAGs), con gran capacidad higroscópica (edema), y de colágeno (fibrosis)². Estos cambios dan lugar a las manifestaciones clínicas de la OG. Su curso natural tiene una fase inicial dinámica de agravamiento, remisión y una fase tardía con secuelas estables³.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de estas manifestaciones para definir la **actividad** y la **gravedad** de la OG es imprescindible para la orientación terapéutica y la prevención de las secuelas⁴.

ACTIVIDAD en OG Score de Actividad Clínica (SAC)

OG activa si SAC >3/7

1. Dolor retroocular espontáneo (4 sem)
2. Dolor con los movimientos oculares (4 sem)
3. Eritema palpebral
4. Edema palpebral
5. Hiperemia conjuntival difusa (al menos un cuadrante)
6. Quemosis conjuntival
7. Quemosis de carúncula o de la plica

Otros indicadores de actividad: progresión rápida (1 a 3 meses) de la proptosis ≥ 2 mm, restricción de la musculatura extraocular (MEO) y disminución de la agudeza visual (≥ 1 línea tabla de Snellen), la RM orbitaria con cambios de señal intramuscular (aumento del tiempo de relajación en T2, hiperseñales con STIR o que persisten con técnicas de supresión grasa) y la ultrasonografía en modo-A (disminución de la reflectividad intramuscular).

GRAVEDAD en OG “NOSPECS” (por sus siglas en inglés)	
Clase 0.	No signos ni síntomas
Clase 1.	Solo signos, no síntomas (retracción palpebral, retraso del párpado superior): medición de la apertura palpebral, lagoftalmos (mm)
Clase 2.	Afectación de tejidos blandos: abultamiento, hernia grasa, congestión
Clase 3.	Proptosis (mm con exoftalmómetro de Hertel, TC o RM orbitaria), variación comparada con el límite superior normal según raza y sexo (fem/masc), respectivamente: afroamericanos 23/24 mm, blancos 19/21 mm, asiáticos 16/17 mm (tailandeses), 18,6 mm (chinos), o medición inicial individual, si estuviera disponible
Clase 4.	Afectación de MEO, según test de Hess o Lancaster, perímetro manual de Goldmann, MEO en diferentes posiciones de la mirada, engrosamiento MEO (mm en RM, TC), aumento de la presión intraocular y/o presión diferencial entre posición primaria y elevación a 15° . Diplopía intermitente (matinal o con cansancio), inconstante (en las miradas extremas) o constante (en posición primaria de la mirada y en posición de lectura)
Clase 5.	Afectación de la córnea por queratitis punteada o úlcera de exposición (test de fluoresceína)
Clase 6.	Pérdida de la visión por compresión del nervio óptico: cambios en agudeza visual, visión cromática, función pupilar, campos visuales

TRATAMIENTO

De esta forma se establece el tratamiento de la **OG activa** según su **gravedad**⁴.

- Pacientes con **OG leve**: mínimo impacto en su vida diaria, insuficiente para justificar tratamientos inmunosupresores o quirúrgicos. Con uno o más cambios oculares: retracción palpebral < 2 mm, leve afectación de tejidos blandos, exoftalmos < 3 mm sobre el máximo normal según raza y género, con o sin diplopía intermitente y exposición corneal que responde a lubricantes tópicos.
- Pacientes con **OG moderada-grave**: sin amenaza de pérdida de visión pero con afectación ocular de suficiente impacto en la vida diaria para justificar los riesgos de la inmunosupresión (si activa) o la intervención quirúrgica (si inactiva). Habitualmente tienen 2 o más componentes: retracción palpebral > 2 mm, afectación de tejidos blandos moderada a grave, o exoftalmos > 3 mm sobre el normal para raza y género, diplopía inconstante o constante.
- Pacientes con **OG muy grave**, con amenaza de pérdida visual: pacientes con neuropatía óptica o lesión corneal grave. Requiere tratamiento inmediato. Síntomas de alarma: dolor severo, visión borrosa que no mejora al parpadear o al cerrar un ojo, deterioro de calidad o intensidad de la visión cromática, subluxación del globo ocular. Signos de alarma: opacidad corneal, lagoftalmos (con pérdida del fenómeno de Bell), palidez o edema de papila, pliegues coroidales.

Se recomienda la utilización de test de calidad de vida para la valoración del efecto de la enfermedad y sus tratamientos (www.eugogo.eu).

Instar a todos los pacientes a **dejar de fumar** (tengan o no OG clínica), el uso de lágrimas artificiales (hialuronato sódico) con agentes osmoprotectores, sin conservantes, durante la evolución de la OG, la derivación a centros especializados, salvo los casos más leves que mejoran con la normalización de la función tiroidea y medidas protectoras locales⁴.

Sobre el **tratamiento del hipertiroidismo** los lineamientos del EUGOGO⁴ recomiendan, con el máximo nivel de evidencia científica, que el eu-tiroïdismo debe ser reestablecido rápidamente y mantenido estable en todos los pacientes con OG.

Los fármacos antitiroideos reducen la producción de citoquinas tiroideas y de anticuerpos estimuladores de tiroides (TRAb), contribuyendo así a la remisión. No afectan la evolución de la OG, pero tienen el inconveniente de fluctuaciones en la función tiroidea, lo que se resuelve titulando sus dosis y/o añadiendo tiroxina, mientras los TRAb continúen altos^{5,6}. El radioyodo reduce los linfocitos autorreactivos y antígenos tiroideos, con riesgo de aparición o agravamiento de la OG en el 15-20%, lo que se puede prevenir con prednisona oral 0,2-0,5 mg/kg/día luego del radioyodo, durante 1 mes y reducción hasta suspender en 2 o 3 meses^{4,7}. La tiroidectomía también remueve los linfocitos autorreactivos y los antígenos tiroideos, no influye en el curso de la OG pero está limitada por el riesgo quirúrgico.

Para la **OG activa leve**, en general, son suficientes las medidas de soporte locales y evitar los factores de riesgo, salvo que la afectación en la calidad de vida justifique el tratamiento inmunosupresor o cirugía. Un suplemento de selenio (200 µg/día) durante 6 meses, mejora las manifestaciones oculares, la calidad de vida y previene la progresión a formas más graves de OG⁸.

Para el tratamiento de la **OG moderada-grave activa**, los glucocorticoides i.v., interfieren muy precozmente la cascada inflamatoria al suprimir mediadores inflamatorios clave, inhiben la función de las células inmunocompetentes, inhiben la producción de citoquinas y GAGs. La vía intravenosa es más efectiva y segura que la vía oral. Deben ser usados a las menores dosis acumulativas (6-8 g) de metilprednisolona en cada ciclo completo: 0,5 g/día 1 vez/semana durante 6 semanas y 0,25 g/día otras 6 semanas, evitando la administración en días consecutivos (salvo amenaza de perder la visión) y no usar prednisona oral en interpulsos o al final. Es necesario identificar los factores de riesgo de hepatotoxicidad antes del tratamiento (esteatosis, marcadores virales, auto Ac antimúsculo liso, ANA, LKM, etc.) y controlar la función hepática, tensión arterial, glucemia y ionograma, durante el tratamiento. Si la respuesta fuera desfavorable, se podría repetir otro ciclo de corticoides i.v. u optar por tratamientos de 2^a línea.

Ante el riesgo de pérdida de visión por **neuropatía óptica o daño corneal grave**, utilizar mayores dosis metilprednisolona i.v., 0,5 a 1 g/día en 3 días consecutivos, repetirlas en 1 semana. Si no hubiera respuesta o fuera insuficiente se debe proceder a

la cirugía descompresiva y repetir luego los pulsos semanales de en las mismas dosis que en OG moderada-grave⁴.

Para el tratamiento de **2^a línea en OG activa moderada-grave** se puede intentar un segundo ciclo de metilprednisolona i.v. que no supere los 8 g de dosis acumulativa.

La radioterapia orbitaria, 10-20 Gy en 10 sesiones, tiene una efectividad limitada a mejorar la motilidad ocular solo en algunos estudios y efectos adversos (empeoramiento de signos inflamatorios externos, irritación cutánea, pérdida de pelo, catarata), contraindicada en retinopatía diabética o hipertensiva y quimioterapia.

La ciclosporina es efectiva en dosis de 5-7,5 mg/kg asociada a 20 mg/día de prednisona oral durante 12 semanas, pero inefectiva en monoterapia. Sus efectos adversos (hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hipertricosis, hiperplasia gingival) limitan su utilización.

Otros inmunosupresores como la azatioprina, ciamexona y ciclofosfamida son inefectivos en monoterapia. La acupuntura se encontró inefectiva en un estudio aleatorizado y controlado. Los análogos de somatostatina tuvieron resultados poco concluyentes. Las inmunoglobulinas i.v. tuvieron similar efectividad que los corticosteroides, pero con claras desventajas (caro, laborioso, con efectos colaterales mayores en deficiencias de IgA, cefaleas, fiebre, meningitis aséptica, riesgo de transmisión de hepatitis C, VIH).

La plasmaférésis permite la remoción de inmunoglobulinas e inmunocomplejos, se ha utilizado en casos desesperados, es cara y requiere diálisis.

Los inmunomoduladores que interfieren con la red de citoquinas han revolucionado el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias inmunológicas, aunque la inhibición de TNF alfa se asocia a serios efectos colaterales (reactivación de TBC, linfoma, enfermedades desmielinizantes, hepatotoxicidad, anemia aplástica, síndrome *lupus-like*).

Se han utilizado inyecciones perioculares de acetato de triamcinolona con respuesta favorable en diplopía.

En los casos de OG activa de moderada variabilidad y con diplopía <15 dioptrías prismáticas, en posición primaria de la mirada o con torticolis compensatoria, se puede optar a una corrección transitoria con lentes prismáticas.

El rituximab produce depleción y modulación de las funciones de las células B, puede ser considerado como 2^a línea de tratamiento después de una respuesta insuficiente a los pulsos de metilprednisolona i.v.⁹.

Más recientemente, el teprotumumab –un anticuerpo monoclonal antagonista específico del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, que participa en la regulación de la respuesta autoinmune subyacente en la OG– demostró ser bien tolerado a dosis farmacológicas, en pacientes con OG activa y fue más efectivo que el placebo para reducir la proptosis y el SAC¹⁰.

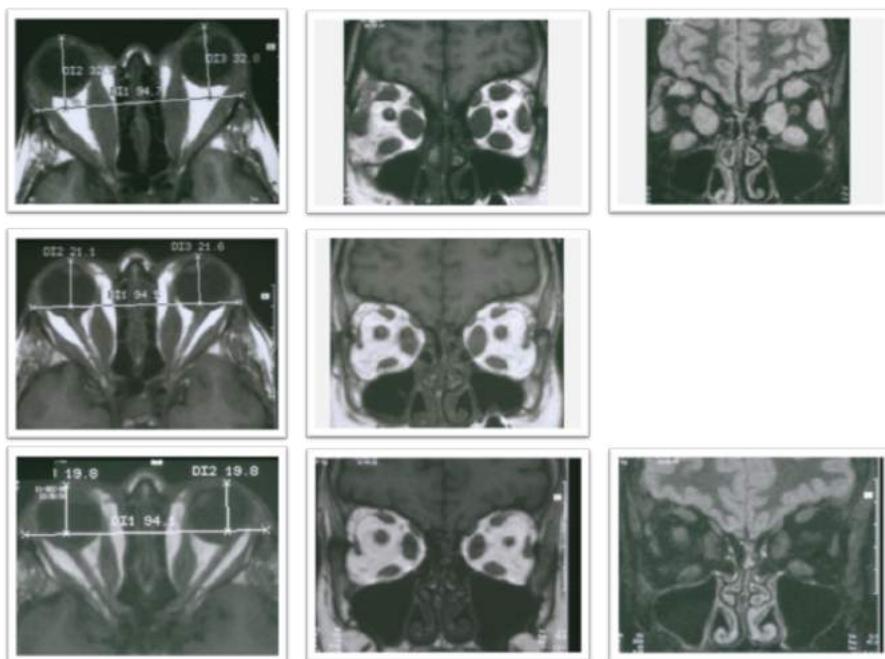
Otros estudios están evaluando la eficacia y seguridad de inmunosupresores, como el micofenolato, o biológicos, como el tocilizumab.

Los recientes avances en investigación básica, sugieren que análogos de TSH, de bajo peso molecular con actividad agonista, antagonista y, eventualmente agonista inversa sobre el TSH-R, podrían emplearse en el diagnóstico y en el tratamiento de algunas enfermedades tiroideas y en la OG.

Finalmente, para la **OG moderada a grave** que permanece **inactiva** durante al menos los últimos 6 meses que requiera una o más cirugías electivas (en centros especializados), según su gravedad y afectación funcional, se deberán respetar por orden las intervenciones de tipo descompresivas, del estrabismo y palpebral.

ANEXOS

Anexo 1. RM orbitalia.



Técnica ponderada en T1, con cortes axiales (izquierda), coronales (centro) y supresión grasa (derecha) en una paciente con OG activa-grave con riesgo de pérdida de visión por úlcera de exposición corneal.

1^a línea: antes del tratamiento con pulsos de metilprednisolona i.v. (exoftalmos 32,7/32,8 mm).

2^a línea: final del tratamiento con pulsos de metilprednisolona i.v. (exoftalmos 21,1/21,8 mm).

3^a línea: 1 año post tratamiento con pulsos de metilprednisolona i.v. y radioyodo + prednisona oral, antes de la cirugía de estrabismo (exoftalmos 19,8/19,8 mm).

Anexo 2. Orbitopatía de Graves antes y después del tratamiento con pulsos de metilprednisolona i.v.

La misma paciente (SAC 7/7) antes del tratamiento con pulsos de metilprednisolona i.v. (arriba), al final del tratamiento (SAC 0/0) con estrabismo residual (centro), después del tratamiento con radioyodo + prednisona oral (SAC 0/0) y cirugía de estrabismo (abajo).



BIBLIOGRAFÍA

1. Bartalena L, Marcocci C, Tanda MI, Manetti I, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' Ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129:632-635.
2. Weetman AP: Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1236-1248.
3. Rundle FF: Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' disease. *Metabolism* 1957;6:36-47.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly G, Marcocci C, et al.; on behalf of EUGOGO: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26.
5. Elbers L, Mourits N & Wierzinga W. Outcome of Very Long-Term Treatment with Antithyroid Drugs in Graves' Hyperthyroidism Associated with Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2011;21(3):279-83.
6. Lauberg P, Bergman DC, Andersen S, Bülow Pedersen I. Sustained Control of Graves' Hyperthyroidism During Long-Term Low-Dose Antithyroid Drug Therapy of Patients with Severe Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2011;21(9):951-6.
7. Ross D, Burcik HB, Cooper DS, Greenlee MC, Lauberg P, Maia AL, et al; 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016, 26(10):1343-1421.
8. Marcocci C; Kahaly GJ.; Krassas GE., Bartalena L, Prummel MD, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. EUGOGO. *Engl J Med* 2011;364:1920-1931.
9. Stan M, Salvi M. Rituximab therapy for Graves' orbitopathy -lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017;176(2):R101-R109.
10. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376:1748-61.

Otras causas de hipertiroidismo

P.L. Iglesias Lozano

INTRODUCCIÓN

Se conoce por tirotoxicosis a aquella situación clínica que deriva de una acción excesiva de las hormonas tiroideas a nivel tisular. Mientras que el término *hipertiroidismo* se refiere a una forma de tirotoxicosis debida a la síntesis y secreción inapropiadamente elevada de hormonas tiroideas por el tiroides.

La tirotoxicosis inducida por fármacos es de notable interés ya que, por un lado, no es una patología infrecuente al incorporarse nuevos fármacos que se asocian a disfunción tiroidea y, por otro lado, porque puede complicar el curso clínico de la enfermedad subyacente por el que fue prescrito el fármaco.

En el presente capítulo haremos referencia a los últimos datos publicados y a las principales recomendaciones de la guía clínica de la *American Thyroid Association* (ATA, 2016) sobre las causas farmacológicas de tirotoxicosis (**Tabla 1**).

PRINCIPALES FÁRMACOS ASOCIADOS A TIROTOXICOSIS

Tirotoxicosis inducida por amiodarona

La amiodarona es un potente agente antiarrítmico con alto contenido en yodo (37% de su peso molecular) utilizado en la prevención y el tratamiento de arritmias refractarias ventriculares y supraventriculares. Los efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea se deben a mecanismos intrínsecos del fármaco y/o a efectos inducidos por el yodo contenido en su molécula. Este fármaco puede asociarse a disfunción tiroidea (hipo e hipertiroidismo), tanto franca como subclínica.

La tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) aparece en el 6% y en el 10% de los pacientes tratados que viven en áreas con suficiencia y deficiencia de yodo, respectivamente. En nuestro medio constituye menos del 2% de las causas de hipertiroidismo.

Se han propuesto dos mecanismos patogénicos. Una TIA inducida por yodo (TIA tipo 1) que suele aparecer en tiroides con autonomía funcional (enfermedad de Graves, EG o hipertiroidismo nodular) y una TIA secundaria a una tiroiditis destructiva (TIA tipo 2) debido a un efecto tóxico directo de la amiodarona sobre la célula folicular.

Se sugiere monitorizar la función tiroidea antes y a los 3 meses tras iniciar el tratamiento con amiodarona, y posteriormente cada 3-6 meses (**Recomendación débil, Calidad de evidencia baja**).

Ante el desarrollo de una TIA lo primero que hay que valorar es la necesidad o no de suspender la amiodarona. En ocasiones esto no es posible, debido a la resistencia a otros antiarrítmicos o por haberse conseguido un adecuado control de arritmias potencialmente mortales. Además, debido a su vida media larga (22-55 días), la retirada del fármaco no se acompaña de efectos beneficiosos inmediatos. Por otro lado, dada la capacidad de la amiodarona para inhibir la conversión de T_4 a T_3 , su efecto betabloqueante y el antagonismo del receptor de T_3 , la retirada del fármaco puede exacerbar los síntomas del hipertiroidismo y, por tanto, la enfermedad cardíaca subyacente. Por ello, la decisión de retirar la amiodarona en el contexto de una TIA debe ser individualizada tras consultar con el cardiólogo responsable del paciente, dependiendo de las manifestaciones clínicas y de la presencia o no de tratamiento antiarrítmico alternativo (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja**).

Se sugiere realizar un estudio tiroideo en todo paciente con TIA clínicamente estable con la finalidad de identificar los trastornos asociados al hipertiroidismo inducido por yodo (TIA tipo 1), fundamentalmente hipertiroidismo nodular y EG subyacente (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja**).

Los pacientes con TIA tipo 1 demostrada y tirotoxicosis franca deberían ser tratados con antitiroideos (metimazol), mientras que aquellos con TIA tipo 2 deberían tratarse con corticoides (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja**).

El tratamiento combinado con antitiroideos y corticoides debería utilizarse en pacientes con TIA franca que se encuentran clínicamente demasiado inestables para permitir un intento de monoterapia, en los que no responden a monoterapia, o en aquellos en

los que la etiología de la TIA no puede establecerse con seguridad (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja**).

Aquellos pacientes con TIA que no responden a un tratamiento médico agresivo con metimazol y corticoides deberían ser sometidos a una tiroidectomía (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja**).

En aquellos casos en los que se haya retirado la amiodarona convendría considerar un tratamiento definitivo bien con radioyodo o cirugía con la finalidad de facilitar una posible reintroducción del fármaco sin preocupación sobre una futura recurrencia de la TIA.

Las recomendaciones de la ATA (2016) sobre el manejo terapéutico de la TIA quedan reflejadas en la **Figura 1**.

Tabla 1. Principales fármacos asociados a tirotoxicosis, mecanismos implicados, tiempo en desarrollar la tirotoxicosis y recomendaciones terapéuticas (adaptado de ATA, 2016).

Fármaco	Mecanismo patogénico	Tiempo en desarrollar tirotoxicosis tras inicio de tratamiento	Recomendaciones terapéuticas
Amiodarona	Inducida por yodo (TIA tipo 1) [#]	Meses/años	Tratamiento sintomático* Antitiroideos; perclorato; Tiroidectomía
	Tiroiditis (TIA tipo 2) ^{##}	Generalmente >1 año	Tratamiento sintomático* Corticoides Tiroidectomía
Litio	Tiroiditis silente (+++)	Generalmente >1 año	Tratamiento sintomático*
	Enf. de Graves (+)		Antitiroideos y/o radioyodo
Interferón α	Tiroiditis silente (+)	Meses	Tratamiento sintomático*
	Enf. de Graves (++)		Antitiroideos y/o radioyodo
Interleuquina-2	Tiroiditis silente (++)	Meses	Tratamiento sintomático*
	Enf. de Graves (+)		Antitiroideos y/o radioyodo
Inhibidores tirosina quinasa	Tiroiditis destructiva	3-12 meses	Tratamiento sintomático*
Anticuerpos inhibidores de los puntos del control inmunitario	Tiroiditis destructiva (+++)	Semanas/meses	Tratamiento sintomático*
	Enf. de Graves (+)		Antitiroideos y/o radioyodo

[#]TIA más frecuente en áreas con deficiencia de yodo; ^{##} TIA más frecuente en áreas de suficiencia de yodo.

El símbolo (+) indica de forma cualitativa la frecuencia de la etiología de la tirotoxicosis para cada fármaco.

*Tratamiento sintomático: puede incluir tratamiento con betabloqueantes durante la fase de tirotoxicosis y levotiroxina si se desarrolla hipotiroidismo.

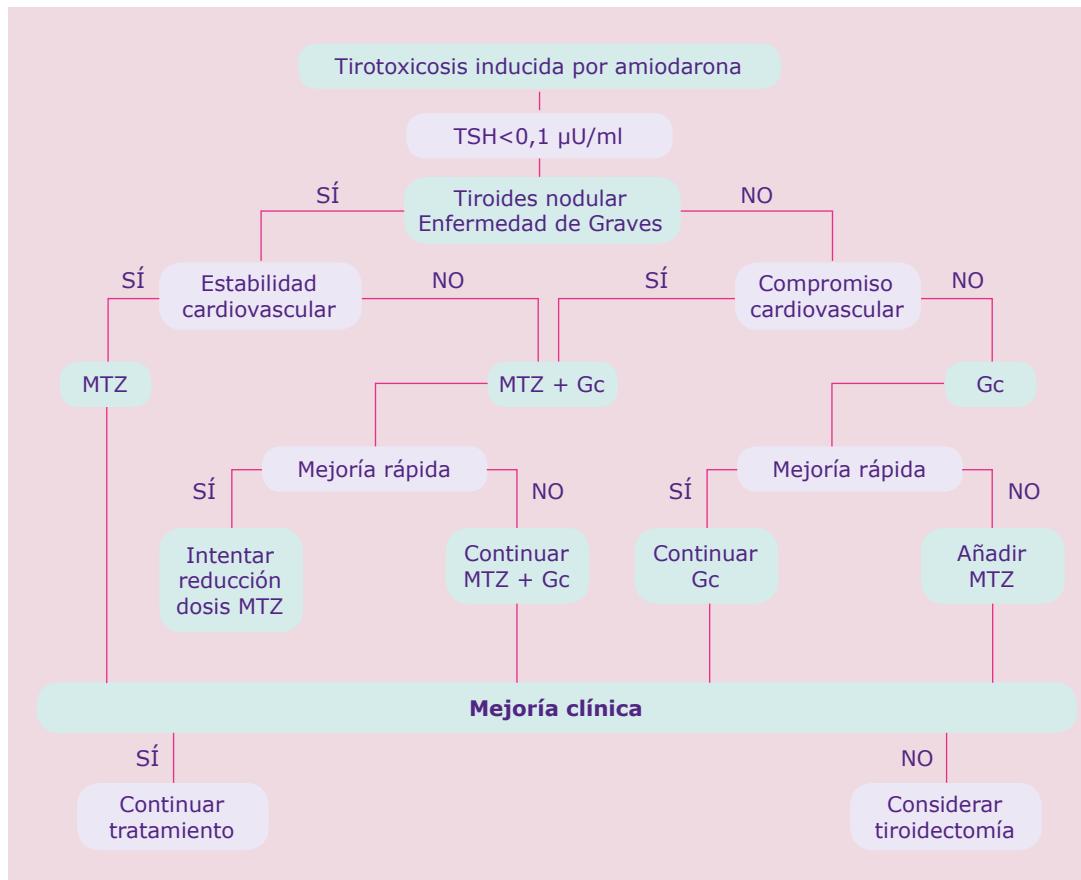


Figura 1. Algoritmo terapéutico propuesto por la ATA 2016 para el manejo de la tirotoxicosis inducida por amiodarona.
TSH: tirotropina; MTZ: metimazol; Gc: glucocorticoides.

Tirotoxicosis inducida por litio

El litio se emplea en el manejo de la manía aguda y el trastorno depresivo uni y bipolar. El tratamiento crónico con litio se asocia a disfunción tiroidea, fundamentalmente hipotiroidismo, pero también tirotoxicosis. La prevalencia de tirotoxicosis inducida por litio (TIL) en los pacientes crónicamente tratados es baja (0,6-3%). En ocasiones puede aparecer en el contexto de una EG, bocio multinodular hiperfuncionante o una tiroiditis silente. Su prevalencia como causa de tirotoxicosis es del 1,4%, es más frecuente en mujeres (87%) y tras largos períodos de exposición (mediana 6 años).

El principal efecto del litio sobre el tiroides es la inhibición de la síntesis y liberación de las hormonas

tiroideas dando lugar a bocio e hipotiroidismo. El mecanismo mediante el cual el litio se asocia a tirotoxicosis no está claramente establecido. La TIL se manifiesta principalmente en forma de una tiroiditis silente por lo que se ha atribuido un posible efecto tóxico directo del litio sobre el tiroides. Otro mecanismo propuesto es la inducción de autoinmunidad tiroidea en individuos susceptibles. Esto explicaría los casos de EG asociados al tratamiento con litio.

El tratamiento de la TIL depende del mecanismo y etiología responsable. En el caso de una tiroiditis silente se recomienda tratamiento de soporte con betabloqueantes hasta que pase el episodio de tirotoxicosis, y observación de la función tiroidea para detectar la posible aparición de un hipotiroidismo posterior. Cuando se manifiesta en forma de una

EG, el tratamiento se basa en antitiroideos y/o tratamiento definitivo con radioyodo.

Se recomienda realizar un control basal inicial antes de iniciar el tratamiento con litio con determinación de pruebas de función tiroidea, autoinmunidad tiroidea y ecografía tiroidea con controles periódicos anuales de TSH o en el momento en el que se detecten síntomas de disfunción tiroidea.

Tirotoxicosis inducida por interferón

El interferón alfa (IFN α) es una citoquina que aumenta la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y antígenos específicos del tumor en la superficie de las células tumorales, estimulando la destrucción de la célula immunomedida. Además, presenta efectos antitumorales directos. Se utiliza en diferentes enfermedades infecciosas y cáncer, fundamentalmente melanoma, cáncer renal y algunas neoplasias hematológicas. Una de las principales indicaciones es la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Se ha descrito que la tiroiditis es uno de los efectos adversos más frecuentemente asociados al IFN α , apareciendo en su forma clínica y subclínica en el 10% y 30% de los pacientes tratados, respectivamente.

La disfunción tiroidea más frecuentemente asociada es el hipotiroidismo, mientras que la tirotoxicosis aparece tan solo en el 2,4% de los pacientes tratados. La tirotoxicosis inducida por interferón (TII) puede ser de origen autoinmune y no autoinmune. La primera se manifiesta en forma de EG, siendo la etiología más frecuente (~70%), mientras que la segunda como tiroiditis destructiva.

El IFN α puede inducir autoinmunidad tiroidea *de novo*, así como exacerbar la autoinmunidad tiroidea preexistente. Por otro lado, IFN α parece tener efectos tóxicos directos sobre la célula folicular tiroidea.

El diagnóstico de la TII no siempre es fácil. Por un lado, en muchas ocasiones se manifiestan en forma de una tirotoxicosis subclínica. En otras, la sintomatología de la enfermedad primaria subyacente junto con otros efectos adversos del propio IFN α pueden enmascarar síntomas de tirotoxicosis.

El manejo terapéutico de la EG asociada a IFN α se basa en el empleo de antitiroideos y/o tratamiento definitivo con radioyodo y/o cirugía. Cuando la enfermedad de base es una hepatitis vírica, el trata-

miento con antitiroideos no es aconsejable ya que puede empeorar la función hepática.

Cuando la TII se debe a una tiroiditis destructiva, ésta debería ser controlada sintomáticamente con betabloqueantes. Asimismo, se aconseja observar periódicamente la función tiroidea ya que es posible desarrollar un hipotiroidismo permanente posterior, si bien esta complicación no es muy habitual (<5%). En la mayoría de los casos de hepatitis por VHC se puede mantener el tratamiento con IFN α , sin embargo, si se desarrolla una tirotoxicosis severa parece aconsejable suspender el tratamiento y consultar con el hepatólogo.

Todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con IFN α deberían tener una determinación basal de TSH y anticuerpos antitiroideos con monitorización periódica (cada 2-3 meses) de TSH tras el inicio de tratamiento en los casos de autoinmunidad tiroidea positiva o de forma semestral si la autoinmunidad antitiroidea es negativa.

Tirotoxicosis inducida por interleuquinas

La interleuquina 2 (IL-2), una citoquina que activa células *natural killer* y linfocitos T específicas de antígeno, se usa farmacológicamente para estimular la muerte de las células tumorales. Está aprobada para el tratamiento del melanoma y cáncer renal, si bien su uso ha disminuido al haberse incorporado otros tratamientos más efectivos.

La disfunción tiroidea (hipotiroidismo, tiroiditis silente y tirotoxicosis) asociada a IL-2 se ha descrito en el 10-50% de los pacientes tratados.

Se cree que la terapia con IL-2 provoca enfermedad tiroidea estimulando linfocitos autorreactivos, dando lugar a una tiroiditis autoinmune. Los estudios en humanos han demostrado que los pacientes tratados con IL-2 tienen mayores tasas de autoinmunidad antitiroidea y de infiltración linfocítica del tiroides.

Cuando se desarrolla una tirotoxicosis en pacientes bajo tratamiento con IL-2, se debe realizar una adecuada evaluación para descartar una tiroiditis silente (destructiva) o una EG e instaurar el tratamiento sintomático con betabloqueantes en el primero caso y antitiroideos y/o radioyodo en el segundo.

Se recomienda medir la TSH antes del tratamiento y, posteriormente, cada 2-3 meses durante el tratamiento con IL-2.

Tirotoxicosis inducida por inhibidores de tirosina quinasa

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITKs) son fármacos orales que tienen la capacidad de bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana que dan lugar a una reacción enzimática del tipo tirosina quinasa, desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Estos ITKs han demostrado su actividad antitumoral en una amplia variedad de tumores como el carcinoma de células renales avanzado, el hepatocarcinoma, carcinoma diferenciado de tiroides, los tumores neuroendocrinos pancreáticos, los tumores del estroma gastrointestinal y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Entre los principales ITKs se encuentran sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, cabozantinib y lenvatinib.

La tirotoxicosis inducida por inhibidores de TKI (TITKIs) se manifiesta generalmente de forma transitoria debido a una tiroiditis silente destructiva seguida de hipotiroidismo. La prevalencia de la TITKIs varía según el fármaco (16% y 19% de los pacientes tratados con sorafenib y sunitinib, respectivamente). Suele aparecer entre los 3-12 meses tras el inicio del tratamiento y aunque suele ser leve, se ha descrito algún caso de tormenta tiroidea. Dado su mecanismo patogénico, el tratamiento se basa en medidas de soporte generalmente con el uso temporal de betabloqueantes en pacientes sintomáticos y, observación, en los casos leves y asintomáticos.

Tirotoxicosis inducida por anticuerpos inmunomoduladores

La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer ha demostrado su eficacia en una amplia variedad de tumores. El empleo de anticuerpos monoclonales inhibidores de los puntos de control inmunitario (anti-CTLA-4 y anti-PD1) se ha convertido en una pauta de tratamiento habitual en algunos de ellos como el melanoma avanzado.

El mecanismo patogénico de la afectación tiroidea parece estar relacionado con el desarrollo de un proceso de activación inmunológica a nivel tiroideo manifestándose en forma de una tiroiditis silente destructiva o tiroiditis autoinmune (EG).

La tirotoxicosis franca asociada a los anticuerpos inhibidores de los puntos de control inhibitorio aparece en menos de 2,5% de los pacientes tratados, mientras que la tirotoxicosis subclínica es más frecuente (16%).

El cuadro clínico de la tirotoxicosis suele ser leve y transitorio, controlado fácilmente cuando precisa con betabloqueantes. El tratamiento con antitiroideos no parece adecuado, a no ser que se demuestre una EG como etiología del hipertiroidismo.

En algunos casos de EG las manifestaciones clínicas pueden ser graves y manifestarse en forma de tormenta tirotóxica, precisando tratamiento con betabloqueantes, antitiroideos y corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

- Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;12:23.
- Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:669-72.
- Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1572-87.
- Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona. *Endocrinol Nutr* 2007;54:354-7.
- Iglesias P, Soria A, Diez JJ. Autoimmune endocrinopathies induced by immunomodulating antibodies in the treatment of cancer. *Med Clin (Barc)* 2015;145:264-8.
- Jimenez C, Moran SA, Sereti I, Wynne S, Yen PM, Falloon J, et al. Graves' disease after interleukin-2 therapy in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Thyroid* 2004; 14:1097-102.
- Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res* 2013; 2:23.
- Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 2013; 23:151-9.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343-421.
- Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:703-12.

Tratamiento del hipertiroidismo

E. Anda Apiñániz, N. Eguilaz Esparza y A. Irigaray Echarri

Para el tratamiento del hipertiroidismo es fundamental hacer un correcto diagnóstico de su etiología.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Es importante valorar la situación clínica del paciente y sus preferencias para decidir el tratamiento más adecuado. Tanto el tratamiento con antitiroideos (AT), como el radioyodo (^{131}I) y la cirugía han demostrado ser seguros y efectivos. La elección de la primera terapia es controvertida: en Europa se utilizan los AT como primera opción, mientras que en Estados Unidos el radioyodo ha sido tradicionalmente el tratamiento más empleado.

Como fármacos, disponemos de las tionamidas con tres moléculas diferentes: metimazol (MTZ), propiltiouracilo (PTU) y carbimazol (CMZ). Esta última solo está disponible en Europa y se metaboliza a MTZ en suero.

El **tratamiento con AT** tiene como objetivo la remisión de la enfermedad, definida como la normalización de la función tiroidea tras un año desde la suspensión de la terapia¹.

Está indicado en pacientes con alta probabilidad de remisión (mujeres, no fumadoras, con bocio de pequeño tamaño y nivel de TSI levemente elevado o negativo), en gestantes, en pacientes con intervención cervical previa o con pronóstico de vida limitado. La única contraindicación a los AT es la presencia de efectos adversos previamente a estos fármacos.

De forma general, se recomienda el empleo de MTZ frente a PTU, excepto en el primer trimestre del embarazo (**Recomendación fuerte, Evidencia moderada**), en caso de tormenta tiroidea o de reacciones menores secundarias al MTZ. El MTZ se

administra una vez al día, comenzando con dosis elevadas (10–30 mg) para restaurar el eutiroïdismo. Posteriormente, se titula la dosis hasta niveles de mantenimiento (5–10 mg diarios) en función de la normalización de la función tiroidea. El tratamiento debe durar entre 12 y 18 meses.

Los efectos adversos de las tionamidas pueden ser menores (prurito, artralgias y erupción cutánea local) que no obligan a la suspensión del tratamiento; si la reacción alérgica es leve se puede mantener el fármaco junto con tratamiento antihistamínico.

Los efectos adversos severos son muy poco frecuentes y contraindican el uso de ese fármaco y cualquier otro antitiroideo, por lo que deberemos indicar tratamiento con radioyodo o cirugía.

Las principales son la agranulocitosis (más frecuente con PTU que con MTZ y en los primeros 3 meses) y la hepatotoxicidad. Mientras que MTZ se asocia a colestasis y ocasionalmente a enfermedad hepato-cellular, el PTU se relaciona con necrosis hepática fulminante que puede ser fatal. Se recomienda realizar un hemograma y una analítica hepática antes del tratamiento con AT y suspenderlo si hay neutropenia o elevación de transaminasas 5 veces por encima del límite de normalidad (**Recomendación débil, Evidencia baja**).

Tras finalizar el tratamiento, las tasas de remisión a largo plazo se encuentran en torno al 50–60% en Europa. Los pacientes con mayores tasas de remisión son aquellos con bocio pequeño, hipertiroidismo moderado, mujeres, mayores de 40 años, no fumadores y con TSI negativizados tras el tratamiento. Si la probabilidad de remisión es baja, se puede prolongar el tratamiento con MTZ o considerar terapia con radioyodo o cirugía (**Recomendación débil, Evidencia baja**).

La **ablación con radioyodo** es bien tolerada y las complicaciones son infrecuentes. Está especialmente indicada en pacientes con contraindicación o fracaso a AT, en mujeres con deseo gestacional (retrasar embarazo 6 meses tras radioyodo en mujeres y 3 meses en varones por teratogenicidad) y en caso de comorbilidad quirúrgica o cirugía cervical previa. No se debe administrar en mujeres gestantes, lactantes, si existe sospecha de malignidad, o si hay datos de oftalmopatía activa. Se recomienda una dosis única de 10–15 mCi, con el objetivo de causar hipotiroidismo (**Recomendación fuerte, Evidencia moderada**). Es indispensable en mujeres de edad fértil, realizar un test de embarazo antes del radioyodo. Tras el tratamiento se debe monitorizar la función tiroidea cada 4–6 semanas hasta detectar hipotiroidismo y comenzar el tratamiento sustitutivo. Se considera que el tratamiento no ha sido efectivo si el hipertiroidismo persiste más de 6 meses y estaría indicado repetir la ablación (**Recomendación débil, Evidencia baja**).

La **cirugía** presenta una elevada tasa de curación, pero el riesgo de complicaciones y la necesidad de una terapia sustitutiva crónica la relegan a una segunda opción. Está indicada en caso de sintomatología compresiva, bocio grande, sospecha de malignidad, deseo gestacional a corto plazo, marcada elevación de TSI y oftalmopatía moderada/severa. No conviene intervenir durante el embarazo, pero si fuera necesario se realizaría durante el 2º trimestre. La técnica de elección es la tiroidectomía total (**Recomendación fuerte, Evidencia moderada**).

Como preparación quirúrgica, es importante restaurar previamente la normofunción tiroidea mediante AT para disminuir el riesgo de crisis tirotóxica, y la

administración de yoduro potásico para minimizar la posibilidad de hemorragia intraoperatoria (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**). Tras la cirugía, se debe comenzar tratamiento sustitutivo con levotiroxina (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**). Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes son el hipoparatiroidismo, que ocurre de manera permanente en menos del 2% de las intervenciones, y la lesión permanente del nervio laringeo recurrente (<1%).

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO CON OFTALMOPATÍA DE GRAVES (OG) ASOCIADA

Es preciso realizar una evaluación de la actividad y la severidad de la oftalmopatía (mediante el Clinical Activity Score [CAS] y los parámetros del European Group on Graves' Orbitopathy, respectivamente)².

Las opciones de tratamiento incluyen los AT y la tiroidectomía en cualquier situación, especialmente en casos de OG activa moderada/severa o con compromiso visual. El tratamiento con radioyodo aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de la OG, por lo que su indicación se limita a pacientes con OG inactiva o con actividad leve y sin factores de riesgo de progresión, que son: tabaquismo, TSI elevados (>8,8 UI/l) y OG progresiva en los últimos 3 meses. El riesgo de empeoramiento de la OG con el radioyodo se minimiza mediante la administración oral de glucocorticoides (GC) durante 6–12 semanas tras la ablación, iniciando dosis de 0,4–0,5 mg/kg/día durante un mes y disminución progresiva los dos meses posteriores (**Tabla 1**).

Tabla 1. Indicaciones del tratamiento del hipertiroidismo en la OG.

	Cirugía	AT	^{131}I (no GC)	$^{131}\text{I} + \text{GC}$
No OG – no fumador	✓	✓	✓	XXX
No OG – fumador	✓	✓	Insuf. ⁰	Insuf. ⁰
OG activa leve sin FR	✓	✓	Aceptable ¹	Aceptable ¹
OG activa leve con FR	✓	✓	XXX	✓
OG activa mod-severa	✓	✓	XXX	XXX
OG inactiva	✓	✓	✓	XXX

✓ Recomendación a favor. XXX Recomendación en contra.

⁰ Evidencia insuficiente.

¹ En ausencia de contraindicaciones para el tratamiento con GC (diabetes descompensada, enfermedad psiquiátrica, alto riesgo de infecciones), se recomienda considerar su uso.

TRATAMIENTO DEL ADENOMA TÓXICO (ADT) Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO (BMN)

La cirugía y el ^{131}I representan dos opciones efectivas en el tratamiento del ADT y BMN. Los condicionantes que favorecen la elección de cada tratamiento son los siguientes:

- A favor del ^{131}I : edad avanzada, comorbilidades, cirugía previa, bocio pequeño.
- A favor de la cirugía: síntomas compresivos, sospecha de malignidad, hiperparatiroidismo coexistente, bocio grande.

En caso de optar por el ^{131}I , la dosis recomendada varía entre 10-30 mCi. Conviene tratar previamente con betabloqueantes a pacientes ancianos con patología cardiovascular o hipertiroidismo severo. Si fracasa el tratamiento y persiste el hipertiroidismo pasados 6 meses, conviene repetir la administración del ^{131}I .

Si se decide tratamiento quirúrgico, se indicará tiroidectomía total o subtotal en el caso de BMN y hemitiroidectomía en el ADT. Si existe hipertiroidismo clínico, es necesario restaurar la normofunción con AT antes de la cirugía para prevenir una crisis tirotóxica. En casos excepcionales de persistencia de la enfermedad tras la cirugía, se recomienda ablación con ^{131}I .

El tratamiento con AT puede considerarse en pacientes de edad avanzada y pronóstico de vida limitado, que no sean buenos candidatos para el tratamiento con ^{131}I o cirugía.

Otras terapias alternativas como la ablación con etanol o radiofrecuencia se pueden plantear en caso de fracaso o contraindicación del tratamiento de primera línea.

TRATAMIENTO DE LA TIROTOXICOSIS

Inducida por amiodarona

En la tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) es fundamental distinguir los dos cuadros clínicos principales, ya que su manejo es diferente. En la TIA tipo 1 (hipertiroidismo sobre patología tiroidea previa) el tratamiento deben ser los AT, mientras que en el tipo 2 (tiroiditis destructiva), los glucocorticoides. No siempre es fácil realizar este diagnóstico diferencial de forma clara, por lo en ocasiones está indicado el tratamiento combinado con AT y GC. Asimismo, si el paciente está inestable o si el tratamiento en monoterapia inicial

no ha sido suficiente, también se recomienda el uso de ambos fármacos conjuntamente¹ (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**). Una rápida respuesta al tratamiento combinado va a favor de una TIA tipo 2, permitiéndonos disminuir la dosis de AT. Se inicia tratamiento con MTZ 40 mg dosis única diaria hasta que se alcanza el eutiroïdismo (generalmente 3-6 meses). La dosis de GC debe ser equivalente a prednisona 40/60 mg diaria durante 2-4 semanas con pauta descendente posterior. Si el paciente no responde a tratamiento médico, se puede indicar tratamiento quirúrgico.

La suspensión de la amiodarona es controvertida. Se recomienda de forma general, ya que mantener el fármaco (sobre todo en la TIA tipo 2) puede prolongar el tiempo hasta conseguir el eutiroïdismo y mayor probabilidad de recurrencias de TIA (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**)³. La amiodarona es un fármaco liposoluble y permanece meses en el organismo, además inhibe la conversión de T_4 a T_3 , por lo que su suspensión puede empeorar los síntomas del hipertiroidismo y, en ocasiones, es el único tratamiento antiarrítmico posible. Por ello, en pacientes con arritmias ventriculares en los que la amiodarona es el único tratamiento efectivo, se recomienda mantenerlo. Es importante una valoración cardiológica previamente al cese del fármaco.

Tirotoxicosis por otros fármacos

- Litio, IFN alfa e IL-2: pueden provocar tirotoxicosis debida a tiroiditis silente o EG¹. Por ello, el tratamiento dependerá de dicho diagnóstico.
- Inhibidores de tirosina quinasas: se asocian a tiroiditis destructivas, por lo que el tratamiento debe ser únicamente sintomático con betabloqueantes¹.

Tirotoxicosis por tumores

- Tumor hipofisario secretor de TSH: el tratamiento debe ser quirúrgico. Previamente se debe conseguir normofunción tiroidea, pudiendo indicar tratamiento con octreótide y agonistas dopamínérgicos. Los AT o ^{131}I previo a la cirugía deben ser evitados por riesgo teórico de crecimiento tumoral¹.
- *Struma ovarii*: el tratamiento debe ser quirúrgico. En ocasiones es preciso el tratamiento prequirúrgico con betabloqueantes y AT (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**). En alguna ocasión, el radioyodo es una opción tras la cirugía en pacientes con sospecha de enfermedad metastásica¹.

TRATAMIENTO DE LA TIROIDITIS

El tratamiento recomendado en las tiroiditis dependerá de su etiología (infecciosa, autoinmune o farmacológica), pero en muchos casos solo precisarán tratamiento sintomático con betabloqueantes (especialmente propranolol o atenolol), sin que los AT estén indicados¹.

- Subaguda o De Quervain: el tratamiento en fase de tirotoxicosis debe ser con betabloqueantes y AINE. Si el dolor no cede o el paciente está muy sintomático, deben utilizarse los GC (1-2 semanas). (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**).⁴
- Aguda: se indica tratamiento antibiótico de amplio espectro, requiriendo en algunos casos drenaje quirúrgico¹. Los betabloqueantes son útiles para control sintomático.
- Silente: generalmente es asintomática, pero si el paciente presenta síntomas en la fase de tirotoxicosis, el tratamiento debe ser con betabloqueantes.

HIPERTIROIDISMO INDUCIDO POR SOBRECARGA DE YODO

El tratamiento indicado, según la severidad del cuadro, son los betabloqueantes únicamente o asociados con AT. No hay indicación de tratamiento con AT previo a la exposición a contrastes yodados, ya que la posibilidad de desarrollar tirotoxicosis es muy baja¹. Únicamente en pacientes con patología cardíaca y riesgo elevado de tirotoxicosis, se puede considerar el tratamiento profiláctico.

MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El hipertiroidismo subclínico se define como la existencia de TSH disminuida con hormonas periféricas dentro de la normalidad (T_4L y T_3L).

El tratamiento es controvertido, dada la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados. En los últimos metaanálisis, se ha demostrado la asociación del hipertiroidismo subclínico (con TSH <0,1 mIU/l) con un riesgo aumentado en la mortalidad total, patología cardíaca, aparición de fibrilación auricular (FA) y fracturas óseas^{1,5}. Además, su tratamiento en pacientes mayores de 65 años, disminuye eventos cardiovasculares, fracturas y el riesgo de desarrollar hipertiroidismo clínico (**Tabla 2**)⁵.

Por tanto, la observación se recomienda únicamente en pacientes jóvenes con TSH 0,1-0,4 mIU/l y ausencia de riesgo cardiovascular y óseo⁵ (**Recomendación fuerte, Evidencia baja**). La monitorización de la función tiroidea debe realizarse cada 6-12 meses. El tratamiento debe ser similar al indicado en el hipertiroidismo clínico, teniendo en cuenta la etiología del mismo. Tanto los AT como el radioyodo normalizan la función tiroidea y mejoran los síntomas relacionados⁶.

Los AT son la primera opción en paciente joven con EG y en mayores de 65 años con EG con TSH 0,1-0,4 mIU/l, ya que el tratamiento durante 12-18 meses consigue la remisión hasta en el 50% de ellos⁵. En pacientes mayores de 65 años con BMN o AT, el ^{131}I es la mejor opción^{1,5}. Si el radioyodo está contraindicado, se recomiendan dosis bajas de antitiroideos. La cirugía está indicada en pacientes con bocio grande, síntomas compresivos, hiperparatiroidismo asociado o sospecha de neoplasia tiroidea⁵.

Tabla 2. Indicaciones para el tratamiento del hipertiroidismo subclínico.

	TSH <0,1 mIU/l	TSH 0,1-0,4 mIU/l
Edad >65 años con comorbilidades ¹	Sí	Sí
Edad >65 años sin comorbilidades (pero con diabetes, insuficiencia renal o antecedentes de accidente cerebro-vascular)	Sí	Valorar tratamiento
Edad <65 años, con comorbilidades	Sí	Valorar tratamiento
Edad <65 años, asintomático y sin comorbilidades	Valorar tratamiento	Observación

¹ Comorbilidades: patología cardíaca, osteoporosis, mujeres postmenopáusicas sin tratamiento sustitutivo ni bifosfonatos, síntomas de hipertiroidismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross Douglas S., Burch Henry B., Cooper David S., Greenlee M. Carol, Laurberg Peter, Maia Ana Luiza, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343-1421.
2. Bartalena L1, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2008 Mar ;18(3): 333-46.
3. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov; 96(11):3374-80.
4. Fatourechi V, Aniszevski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ 2003 Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2100-2105.
5. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4:149-163.
6. Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 1; 95(11):710-716.



HIPOTIROIDISMO

5. Etiología, clínica y diagnóstico del hipotiroidismo
6. Tratamiento del hipotiroidismo
7. Hipotiroidismo subclínico

Etiología, clínica y diagnóstico del hipotiroidismo

J. Sastre Marcos

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es la situación clínica originada por una insuficiente producción de hormonas tiroideas. Es una entidad frecuente que afecta en sus diferentes formas al 9,1% de la población española adulta¹. Cuando el hipotiroidismo se produce por lesión de la glándula tiroidea, se conoce como **hipotiroidismo primario**, es el tipo de hipofunción tiroidea más frecuente y se distinguen dos formas:

- **Hipotiroidismo subclínico** que cursa con elevación de tirotropina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad, en presencia de concentraciones séricas normales de tiroxina libre (T_4L) y de triyodotironina libre (T_3L) (siempre que la función tiroidea esté estable en las semanas previas, el eje hipotálamo hipofisario tiroideo esté íntegro y no haya enfermedades concomitantes).
- **Hipotiroidismo clínico o evidente**, se define en las mismas condiciones que el subclínico, si la elevación de TSH se acompaña de disminución de hormonas tiroideas². La prevalencia del hipotiroidismo tratado en la población adulta española es del 4,2%, del hipotiroidismo subclínico del 4,6% y del hipotiroidismo clínico no tratado del 0,3%¹.

En este capítulo se describen las causas más frecuentes de hipofunción tiroidea, sus manifestaciones clínicas y el abordaje diagnóstico. En las Guías Americanas de 2012 se utiliza un sistema de recomendación en grados desde **A (GA)**: basado en en-

sayos clínicos) hasta **D (GD)**: basado en opiniones de expertos) y se especifica el mejor nivel de evidencia disponible (*best level of evidence: BEL* de 1 a 4)³.

ETIOLOGÍA

El hipotiroidismo puede producirse por defectos primarios en la glándula tiroidea que originan el 99% de los casos de hipofunción tiroidea o por defectos en el control regulatorio desde el eje hipotálamo hipofisario (**hipotiroidismo secundario o central**)⁴. La causa más frecuente de hipotiroidismo en la población mundial sigue siendo el déficit de yodo. En los países con aporte suficiente de yodo, la causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune⁵ (**Tabla 1**).

Tiroiditis crónica autoinmune

La tiroiditis crónica autoinmune, es más frecuente en mujeres, puede cursar con bocio (**tiroiditis de Hashimoto clásica**) o sin aumento de la glándula (**tiroiditis crónica atrófica**), su frecuencia aumenta con la edad y es más habitual en personas con otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, enfermedad celiaca) y en sus familias. La destrucción autoinmune de los folículos tiroideos está mediada por anticuerpos específicos: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (acTPOs) y anticuerpos anti-tirotoglobulina. En el estudio de prevalencia de disfunción tiroidea en España el 7,5% de la población tenía acTPOs positivos con un claro predominio femenino (10,8% en mujeres *vs.* 4,1% en varones)¹.

Tabla 1. Causas de hipotiroidismo.

Causas de hipotiroidismo permanente	Causas de hipotiroidismo transitorio
Hipotiroidismo primario (adultos) <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de yodo severo - Tiroiditis crónica autoinmune - Cirugía tiroidea - Tratamiento con radioyodo - Radioterapia de cabeza, cuello y tórax - Lesión tiroidea tras accidentes nucleares - Fármacos (amiodarona, litio, citoquinas, inhibidores de tirosina quinasa) - Enfermedades infiltrativas tiroideas: tiroiditis de Riedel, amiloidosis, cistinosis) 	Hipotiroidismo primario (adultos) <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo en la fase de recuperación de tiroiditis silente, postparto, o tiroiditis subaguda - Quimioterapia en linfoma y cáncer de mama - Tóxicos: pesticidas, herbicidas, otros productos químicos industriales y naturales - Fármacos - Administración de antitiroideos
Hipotiroidismo congénito <ul style="list-style-type: none"> - Disgenesias tiroideas (tiroides ectópico, hipoplasia tiroidea, atireosis) - Dishormonogénesis - Resistencia a las hormonas tiroideas, defecto en la señalización de TSH - Central: déficit aislado de TSH, hipopituitarismo 	Hipotiroidismo congénito <ul style="list-style-type: none"> - Exposición materna y fetal a un exceso o déficit moderado de yodo - Tratamiento del hipertiroidismo materno - Transferencia de anticuerpos maternos con efecto bloqueante del receptor TSH - Hemangioma/ hemangioendotelioma hepático
Hipotiroidismo central <ul style="list-style-type: none"> - Tumores hipotalámicos y supraselares - Macroadenomas hipofisarios - Lesión hipofisaria postcirugía, radiación o trauma - Enfermedades infiltrativas con afectación hipotalámica: sarcoidosis, histiocitosis - Enfermedades autoinmunes: hipofisitis autoinmune - Enfermedades infecciosas: tuberculosis, sífilis - Necrosis o apoplejía hipofisaria: síndrome de Sheehan - Metástasis hipofisarias de tumores a distancia - Silla turca vacía primaria 	Hipotiroidismo central <ul style="list-style-type: none"> - Retirada del tratamiento con hormona tiroidea - Fármacos que inhiben secreción de TSH (bexaroteno, corticoides, dopamina, cocaína) - Enfermedad grave no tiroidea, cirugía mayor, traumatismos severos - Trasplante médula ósea - Malnutrición severa - Anorexia nerviosa

Un porcentaje importante de pacientes con tiroiditis crónica mantienen una función tiroidea normal. En los pacientes con hipotiroidismo subclínico, la presencia de tasas muy altas de acTPOs puede ayudar a predecir la evolución de hipotiroidismo subclínico a evidente.

Otras causas frecuentes de hipotiroidismo primario, son las situaciones de hipofunción tiroidea secundarias a cirugía tiroidea por patología nodular benigna o maligna, al tratamiento con yodo radiactivo del hipertiroidismo o a la lesión de la glándula por el efecto de la radioterapia utilizada en el tratamiento de patología maligna de cabeza, cuello y tórax. La utilización de algunos fármacos (fármacos con alto contenido en yodo, litio, citoquinas, inhibidores de tirosina quinasa, amiodarona, aminoglutetimida, sulfonamidas, etc.) pueden ser causa de hipotiroidismo sobre todo en pacientes con una enfermedad tiroidea autoinmune de base^{3,4}.

Hipotiroidismo secundario o central

El hipotiroidismo secundario o central se produce cuando hay una producción insuficiente de TSH bioactiva por tumores hipofisarios o hipotalámicos (incluyendo craneofaringiomas), por enfermedades infiltrativas o inflamatorias de la hipófisis (hipofisitis autoinmune), por necrosis hemorrágica postparto (síndrome de Sheehan) o por lesión quirúrgica o postirradiación de diversas enfermedades del área hipotálamo-hipofisaria. Algunos fármacos pueden producir disminución de la síntesis de TSH, como el bevaroteno, los glucocorticoides, dopamina y cocaína.

En algunas ocasiones, el hipotiroidismo en los adultos es transitorio y después de un periodo de tiempo se produce una normalización de la función tiroidea⁴. Las causas más frecuentes de hipotiroidismo transitorio en adultos, son la **fase de hipofunción de algunas tiroiditis autoinmunes** (silente, postparto) o **infecciosas** (tiroiditis subaguda) o por el **efecto de los fármacos** ya mencionados.

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito se define como la situación de deficiencia de función tiroidea diagnosticada al nacer, afecta a 1 de cada 2000-3000 recién nacidos, en los países con programas de detección neonatal⁵.

Puede ser de origen central o primario, más frecuentemente, por alteración en el desarrollo embrionario de la glándula o por alteraciones de la hormonogenésis tiroidea, y como en los adultos, en algunos casos pueden ser transitorio, aunque esto no debe demorar nunca el inicio precoz del tratamiento con tiroxina.

Otros

Existe una forma muy rara de “*hipotiroidismo por consumo*” en hemangiomas gigantes, tumores estromales gastrointestinales (GIST) y tumores fibrosos que expresan de forma anómala la desyodasa tipo 3 y produce una degradación rápida de T₄L a T₃ reversa y de T₃ a T₂^{3,4}.

CLÍNICA

El espectro clínico del hipotiroidismo ha cambiado en los últimos años, ya que el diagnóstico se hace en fases tempranas en la mayoría de los casos. En los pacientes con hipotiroidismo subclínico con elevación exclusiva de TSH y niveles de T₄L y T₃L normales, está indicando un nivel inicial de hipofunción tiroidea y, en la mayoría de los casos, el paciente debe estar asintomático². La astenia es la principal causa que motiva la solicitud de estudios de función tiroidea en una población aparentemente sana.

Las hormonas tiroideas actúan a múltiples niveles orgánicos, por lo que la clínica que puede aparecer en los casos de hipotiroidismo clínico o evidente es muy diversa. La gravedad de los síntomas y su intensidad dependerá de la importancia del déficit hormonal, de su velocidad de instauración y de la edad en la que se diagnostique la hipofunción tiroidea. En la **Tabla 2** se resumen las manifestaciones clínicas y exploratorias en pacientes con hipotiroidismo.

La presencia de piel seca, astenia, intolerancia al frío, calambres musculares, agravamiento de la voz y estreñimiento son algunos de los síntomas más frecuentes en pacientes con hipotiroidismo clínico³. Otros síntomas relacionados con hipotiroidismo muy severo –como síndrome del túnel carpiano, apnea del sueño, hiperplasia hipofisaria con hiperprolactinemia con o sin galactorrea e hiponatremia pueden– aparecer varias semanas antes del inicio de un hipotiroidismo profundo o de un coma mixedematoso.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Órgano/Sistema	Espectro clínico	Órgano/Sistema	Espectro clínico
Piel. Anejos	<ul style="list-style-type: none"> - Edema mucinoso (mixedema) alrededor de ojos, manos y fosas supraclaviculares - Macroglosia - Hipercarotenemia - Sequedad de piel, mucosas y cabello - Fragilidad capilar y ungueal 	Función hipofisaria y suprarrenal	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia hipofisaria (hiperplasia de células tirotropas) - Hiperprolactinemia (estimulada por TRH) con o sin galactorrea - Alteración de la respuesta de GH - Disminución de la función suprarrenal
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia - Hipoperfusión periférica - Derrame pericárdico - Cambios ECG: prolongación PR, baja amplitud de onda P y complejo QRS, onda T aplanada 	Sistema hematopoyético	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia normocítica normocrómica (déficit de eritropoyetina) - Anemia macrocítica (por déficit de vitamina B12 o por anemia perniciosa)
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoventilación - Apnea obstructiva del sueño - Derrame pleural 	Aparato digestivo	<ul style="list-style-type: none"> - Estreñimiento - Elevación de enzimas hepáticas - Malabsorción
Sistema nervioso central y periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Enlentecimiento de funciones intelectuales - Somnolencia y letargo - Trastorno depresivo o paranoide, agitación. - Hipoacusia - Síndrome del túnel carpiano 	Metabolismo energético	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la síntesis y degradación de proteínas - Disminución de la síntesis y degradación de lípidos (predomina lo último con aumento de LDL colesterol y triglicéridos) - Aumento de peso
Sistema muscular	<ul style="list-style-type: none"> - Rigidez y dolor muscular - Enlentecimiento de reflejos osteotendinosos - Mioclonías - Elevación de CPK 	Función reproductora	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de libido - Oligospermia - Menometrorragias, anovulación
Sistema esquelético	Alteración de la osificación y retardo del crecimiento (hipotiroidismo infantil)	Función renal	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la tasa de filtrado glomerular - Hiponatremia

El **coma mixedematoso o hipotiroideo** es una urgencia médica vital, resultante del déficit severo de hormonas tiroideas. Se caracteriza por un cuadro de disfunción cerebral, que va desde la letargia progresiva al coma y que se acompaña habitualmente de descompensación cardiovascular e hipotermia. Su pronóstico es muy grave, con una mortalidad de hasta el 60% en algunas series⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipofunción tiroidea se basa en la medición de hormonas tiroideas y de TSH^{2,3}. No se recomiendan la utilización de escalas clínicas (**GA, BEL 1**) ni otros test de respuesta como el enlentecimiento de los reflejos osteotendinosos, la disminución del metabolismo basal o la elevación de colesterol o CPK (**GB, BEL 2**)³.

La medición de TSH es el primer test de despistaje en el estudio de la disfunción tiroidea y en su medición se deben utilizar ensayos ultrasensibles de tercera generación³.

En el hipotiroidismo primario los niveles de TSH estarán por encima del nivel superior de la normalidad poblacional. Aunque existe controversia sobre este límite superior de TSH sérica, en la mayoría de los estudios poblacionales este se ha establecido en 4-4,5 µU/ml². Hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los valores de TSH, que estos pueden elevarse con la edad y pueden disminuir en pacientes hospitalizados y críticos, por eso no se recomienda medir TSH en pacientes hospitalizados, salvo que haya alta sospecha de una posible enfermedad tiroidea (**GA, BEL 2**)³.

En el hipotiroidismo central no se debe utilizar TSH para hacer el diagnóstico, pues los valores pueden estar en rango normal o bajo. El diagnóstico del hipotiroidismo central se debe basar en la medición de T₄L (**GA, BEL 1**)³.

En el embarazo se producen múltiples cambios en la homeostasis de las hormonas tiroideas que influyen en los test de función tiroidea de las mujeres gestantes. Para hacer un diagnóstico correcto del hipotiroidismo en mujeres embarazadas se deben establecer niveles de normalidad propios para cada trimestre (**Recomendación fuerte y Evidencia moderada en las Guías Americanas 2017**)⁷.

Además de los factores mencionados, a la hora de interpretar de forma adecuada los valores de TSH, se deben considerar otras situaciones clínicas y tratamientos que pueden interferir con la secreción de TSH (**Anexo 1**).

T₄ está unida a proteínas de transporte en un 99,97%, sobre todo a la globulina de transporte de hormonas tiroideas (TBG) y en menor proporción a albumina y a transtiretina. Alteraciones en las concentraciones de proteínas de transporte alterarán los niveles de T₄ total, por eso en el diagnóstico y monitorización del hipotiroidismo se recomienda medir la fracción metabólicamente activa: T₄L (**GA, BEL 1**)³. Solo en el caso de gestación se recomienda medir T₄ total, ya que el aumento de las proteínas de transporte podría dar valores más bajos de la hormona libre (**GB, BEL 2 Guía 2012; Recomendación fuerte y Evidencia moderada en las Guías Americanas 2017**)^{3,7}. Los factores que modifican la unión de T₃ y T₄ a sus proteínas de transporte pueden producir también, alteraciones en los niveles de hormonas libres y deben tenerse en cuenta a la hora de la interpretación de los test de función tiroidea (**Anexo 1**).

T₃ está unida a proteínas de transporte en un 99,70%. Existen ensayos para medir T₃ total y su fracción libre, pero su utilidad en el diagnóstico del hipotiroidismo es mucho más limitada y no se recomienda (**GA, BEL 2**)³. En pacientes con enfermedad no tiroidea severa existe una disminución muy marcada de T₃L por falta de conversión de T₄ a T₃ y aumento de la inactivación.

En algunos casos de pacientes que toman biotina a dosis altas, se han descrito interacciones con el método de medida produciendo valores muy altos de T₄ y T₃ con disminución de TSH. Se recomienda evitar la toma de biotina 2 días antes de realizar la determinación analítica⁸.

Para determinar la naturaleza autoinmune del hipotiroidismo hay que medir acTPOs. Los acTPOs deben solicitarse en todos los pacientes con hipotiroidismo subclínico (**GB, BEL 1**) y sería recomendable en pacientes con patología nodular tiroidea si se sospecha que sea de origen autoinmune (**GD, BEL 4**) y en mujeres con abortos de repetición con o sin infertilidad (**GA, BEL 2**)³.

Existe controversia entre los expertos sobre los criterios para hacer despistaje con TSH de la disfunción

tiroidea en la población general. Las Guías de hipotiroidismo 2012³ solo recomiendan realizar despistaje de hipotiroidismo en pacientes de más de 60 años (**GB, BEL 1**) y se recomienda una búsqueda activa de hipotiroidismo en aquellos pacientes con enfermedades asociadas frecuentemente a hipotiroidismo: diabetes tipo 1, anemia perniciosa, familiares de primer grado con patología tiroidea autoinmune, historia de irradiación cervical por tumores de cabeza y cuello, historia de tratamientos previos sobre tiroides, en pacientes con alteraciones de glándula a la exploración

física, en pacientes con enfermedades psiquiátricas, etc. (**GB, BEL 2**)³. En mujeres que están planeando un embarazo tampoco se recomienda hacer despistaje universal de hipotiroidismo (**GB, BEL 1**)³.

El manejo clínico y el diagnóstico de la mayoría de los casos de hipotiroidismo primario puede realizarse por médicos, no endocrinólogos, familiarizados con esta patología. La Guía Americana 2012 recomienda que el hipotiroidismo asociado a las situaciones que aparecen en el **Anexo 2** deben ser valoradas inicialmente por un endocrinólogo (**GC, BEL 3**).

ANEXOS

Anexo 1. Situaciones clínicas y tratamientos que influyen en la secreción de TSH y alteran la unión de las hormonas tiroideas a sus proteínas de transporte.

Disminuyen secreción de TSH	<ul style="list-style-type: none"> - Bexaroteno - Dopamina - Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, carbegolina) - Glucocorticoides - Análogos de hormona tiroidea - Análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) - Metformina - Opiaceos (heroína) - Interleuquina 6
Aumentan secreción de TSH	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueadores de receptores de dopamina (metoclopramida) - Insuficiencia adrenal - Interleuquina 2 - Anfetaminas - Ritonavir - Hierba de San Juan (St. John 's Wort)
Aumenta TBG	<ul style="list-style-type: none"> - Hereditario - Embarazo - Estado neonatal - Estrógenos - Hepatitis - Porfiria - Heroína - Metadona - Mitotano - 5-Fluoracilo - Tamoxifeno, raloxifeno - Perfanazina
Disminuye TBG	<ul style="list-style-type: none"> - Hereditario - Andrógenos - Esteroides anabólicos - Glucocorticoides - Enfermedad severa - Falla hepática - Nefrosis - Ácido nicotínico - L-Asparaginasa
Inhibidores de la unión	<ul style="list-style-type: none"> - Salicilatos - Furosemida - Ácidos grasos libres - Fenitoína - Carbamazepina - AINE - Heparina

TBG: globulina transportadora de hormonas tiroideas.

Anexo 2. Situaciones clínicas en las que el diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo se debe realizar en Endocrinología.

- Niños y adolescentes.
- Pacientes en quienes es difícil conseguir un estado de eutiroidismo estable.
- Embarazo.
- Mujeres con hipotiroidismo que están planificando gestación.
- Enfermedad cardíaca.
- Presencia de nódulos tiroideos, bocio u otras alteraciones estructurales en tiroides.
- Presencia de otra endocrinopatía como insuficiencia adrenal y patología hipofisaria.
- Resultados inusuales de pruebas de función tiroidea.
- Casos infrecuentes de hipotiroidismo, como los secundarios a fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo Muñoz JA, García-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-based National Prevalence of Thyroid dysfunction in Spain and associated factors. Di@bet.es study. *Thyroid* 2017; 27:156-166.
2. Okosieme O, Gilbertt 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* 2016; 84:799-808.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice* 2012;18: 988-1028.
4. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 2014; 35 :433-512.
5. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:363-384.
6. Luque Pazos AM, Sastre Marcos J, Sentenac Merchan JG. Urgencias tiroideas. En: Julián Jiménez A., editor. Manual de protocolos y actuación en urgencias .4^a edición Madrid: Sanidad y Ediciones S.L. (Saned); 2014:1023-1029.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-389.
8. Barbesino G. Misdiagnosis of Graves Disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid* 2016;26:860-863.

Tratamiento del hipotiroidismo

A. Lucas Martín

En este apartado, se actualiza el tratamiento del hipotiroidismo primario (hP) clínico que cursa con TSH (hormona hipofisaria estimulante del tiroides, tirotropina) elevada y tiroxina total (T_4) o libre (T_4L) disminuida, en adultos y niños.

Se revisan las últimas publicaciones internacionales sobre el tema¹⁻⁴ y se detallan, cuando se dispone de ellos, los grados de las recomendaciones y los niveles de evidencia científica según el sistema GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) que clasifica las recomendaciones en **R1** (fuerte, “se recomienda”) y **R2** (débil, “se sugiere”). La calidad de la evidencia científica (EC) se clasifica en alta (+++), moderada (++)O, baja (+OO) e insuficiente OOO⁴⁻⁵.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento substitutivo del hP se inició en 1891 con la administración hipodérmica de extracto tiroides de oveja a un paciente con hP grave⁶. Entre 1914 y 1960, se utilizaron preparados desecados de tiroides de origen animal. En 1958, se sintetizó por primera vez la sal sódica de levotiroxina (L-T₄), base del tratamiento actual.

Un hecho importante para el tratamiento del hP es la mejora de la sensibilidad de los métodos para la determinación de la concentración sérica de TSH que tuvo lugar en los años ochenta. La utilización de estos métodos permite ajustar las dosis de tiroxina con mayor exactitud³.

OBJETIVOS

Los objetivos del tratamiento del hP son dos (**R1**, **EC+++O**)²⁻⁴:

- Conseguir la desaparición o mejoría de los signos y síntomas de hP.
- Mantener concentraciones de TSH adecuadas.

La mayoría de la clínica de hP mejora en unas 2-3 semanas tras el inicio del tratamiento, si bien, no desaparece hasta al menos 6 semanas después, cuando la TSH se normaliza.

En algunos pacientes, los síntomas del hP persisten a pesar de la normalización de las hormonas (*ver situaciones especiales*).

Existe una controversia considerable sobre cuál es la concentración de TSH adecuada en los pacientes con hP en tratamiento. Cabe recordar que la concentración de TSH viene determinada por diversos factores como la edad, el peso, el hábito tabáquico, la ingesta de yodo o la autoinmunidad^{3,4}.

En los pacientes jóvenes, la TSH se debe mantener entre 1 y 2,5 µUI/ml. En los de mediana edad y ancianos, en los que existe un aumento fisiológico de las concentraciones de TSH, se consideran normales concentraciones de 5-7 µUI/ml y hasta de 7,5-8 µUI/ml, en pacientes octogenarios³. TSH menores se han relacionado con aumento del riesgo de fibrilación auricular y mortalidad por enfermedad cardiovascular⁷.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes con hP clínico deben recibir tratamiento, presenten o no, clínica. También se deben tratar los pacientes con hP transitorio³.

Aunque el tiroides secreta tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), se recomienda realizar el tratamiento substitutivo únicamente con tiroxina (**R1, EC+++**)¹⁻⁴. La L-T₄ se administra por vía oral una vez al día. A pesar de su estrecho margen terapéutico, a las dosis adecuadas individualizadas se considera un tratamiento seguro, barato y bien tolerado y se suele seguir con buena adherencia (**R1, EC++O**)¹⁻⁴. La secreción ácida gástrica es importante para la absorción de la L-T₄, por ello, se recomienda tomarla con el estómago vacío, 1 h antes del desayuno y con un vaso de agua¹⁻³.

Se pueden utilizar tanto formulaciones genéricas como marcas registradas de L-T₄ (**R2, EC+OO**)⁴. Existen en el mercado varias marcas y preparados genéricos que se presentan en comprimidos con diferentes cantidades del principio activo (25-200 µg/comprimido) lo que facilita el ajuste de dosis. Cuando se realiza un cambio de preparado se deben tener en cuenta una serie de consideraciones (*ver situaciones especiales*).

La dosis inicial y el tiempo necesario para alcanzar una sustitución completa dependen de la edad, el peso y el estado cardíaco del paciente¹⁻⁴.

Se recomienda una dosis inicial de 1,6 µg/kg/día en pacientes jóvenes y adultos sanos (112 µg/día en un adulto de 70 kg). En pacientes mayores o con cardiopatía isquémica, la dosis de inicio debe ser algo menor (25-50 µg/día)³.

Para el seguimiento de los pacientes se utilizan la clínica y las concentraciones de TSH. Si los síntomas mejoran en 2-3 semanas, lo que ocurre en la mayoría de los casos, se recomienda determinar la TSH a las 6-8 semanas del inicio del tratamiento². Según los resultados y las características del paciente, se aumentará o disminuirá la dosis de L-T₄ en 12,5, 25 o 50 µg/día¹⁻⁴.

Los controles posteriores se realizarán entre 6-8 semanas hasta la desaparición de la clínica y la normalización de la TSH. En algunos casos, parte de la sintomatología del hP puede persistir a pesar de la normalización de la TSH y las hormonas tiroideas

periféricas (*ver situaciones especiales*). Una vez lograda la estabilización de la TSH, las revisiones clínicas y analíticas se harán cada 12 meses. En general, no suele ser necesario realizar más ajustes de dosis, excepto en determinadas situaciones que pueden interferir con el tratamiento (**Tabla 1**)³. En los pacientes con cardiopatía, si esta empeora se disminuirá la dosis de L-T₄ hasta la máxima clínicamente tolerada aunque la TSH sea elevada^{1,3}.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas del tratamiento con L-T₄ son muy raras. En caso de sobredosificación, se presenta una clínica de hipertiroidismo (hipertiroidismo iatrogénico). Puede aparecer también disminución de la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres menopáusicas. Las concentraciones de TSH están disminuidas y las de T₃ y T₄, elevadas (**R1, EC++O**)²⁻⁴.

CONTRAINDICACIONES

La hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes, la insuficiencia suprarrenal y la hipofisaria no tratadas y el infarto de miocardio agudo contraindican el tratamiento con L-T₄³.

SITUACIONES ESPECIALES

Persistencia de síntomas con TSH y T₃ y T₄ normales

En general, el tratamiento con L-T₄ hace desaparecer todas las manifestaciones clínicas de hP, si bien, algunos síntomas neuromusculares y psiquiátricos pueden persistir. En estos casos, se debe comprobar la normalidad de las determinaciones hormonales y realizar las exploraciones adecuadas para descartar patología comitante (**R2, EC+OO**)^{1,2,4}.

La T₄ es en realidad una prohormona que es desiodada a T₃ en los tejidos periféricos. La T₃ es la hormona biológicamente activa. Por ello, algunos autores atribuyen la persistencia de síntomas de hP al tratamiento únicamente con L-T₄. Ello ha hecho que se plantee el tratamiento substitutivo con T₃ o con T₃+T₄ en estos pacientes. En la actualidad, no existe evidencia de

Tabla 1. Situaciones y fármacos que pueden modificar las necesidades de L-T₄.

Aumento de necesidades
Disminución de la absorción
Resinas de intercambio iónico, antiácidos, secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam), sucralfato, bifosfonatos orales, inhibidores de la bomba de protones, sulfato ferroso, sales de calcio, hidróxido de aluminio, orlistat, ciprofloxacino
Malabsorción, cirugía bariátrica, cirrosis biliar, aclorhidria, ingesta con zumos de frutas, comida, café expreso, soja
Aumento del aclaramiento
Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, hormona de crecimiento, sertralina, inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, sunitinib), quetiapina
Aumento del metabolismo periférico
Glucocorticoides, amiodarona, propiltiouracilo, betabloqueantes (propranolol, nadolol), contrastes yodados, interleuquina 6, rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital
Otros
Embarazo a partir de la semana 5
Aumento de peso superior al 10% del peso corporal
Disminución de necesidades
> 65 años
Andrógenos en la mujer
Estrógenos en la mujer menopáusica y en pacientes con insuficiencia ovárica
Pérdida de peso superior al 10% del peso corporal

Modificada de Garber 2012¹ y de Biondi 2014³.

que el tratamiento con T₃, o el combinado, presenten ventajas frente al clásico con L-T₄ y las guías internacionales recomiendan que no se utilicen la T₃ ni la combinación excepto en ensayos clínicos controlados (**R1, EC+O**)^{2,4,8,9}.

Persistencia de TSH elevada

En los pacientes con TSH persistentemente elevada a pesar del tratamiento con L-T₄ a dosis adecuada, se debe confirmar que la toma del fármaco se realiza diariamente, con el estómago vacío, con agua y al

menos una hora antes del desayuno. También hay que investigar si el paciente toma algún otro fármaco que pueda alterar la absorción o la eliminación de la L-T₄ (**Tabla 1**). Los fármacos que disminuyen la absorción se deben tomar al menos cuatro horas antes o después de la L-T₄^{1,3}.

hP transitorio

Los pacientes con hP transitorio se deben tratar con L-T₄. Para diferenciarlo del hP definitivo, se retirará el tratamiento con L-T₄ durante 4–6 semanas y se

realizará una evaluación clínica y analítica posterior. Si reaparecen los síntomas y la TSH es alta, se reanudará el tratamiento^{1,3}.

Niños

Aunque más del 30% del hP congénito es transitorio, todos los niños con hP deben recibir tratamiento substitutivo con L-T₄ (**R1, EC+++**)³ que se instaurará en los niños con cribado positivo, inmediatamente después de la obtención de sangre para el diagnóstico de confirmación, antes de conocer estos resultados.

El objetivo clínico en estos pacientes es conseguir un crecimiento y desarrollo normales, especialmente en la esfera neurocognitiva. Para ello, es necesario que las concentraciones de T₄ se normalicen lo más rápidamente posible³.

En cuanto a las determinaciones hormonales, el objetivo es normalizar la TSH y mantener la T₄ o T₄L en el límite superior del intervalo de referencia. En el primer año de vida, la T₄ debe estar entre 10-16 µg/dl y la TSH ser inferior a 5 µUI/ml, idealmente, entre 0,5 y 2 µUI/ml. La normalización de la T₄ se suele alcanzar en 1-2 semanas y la de la TSH, en unas 4 semanas, desde el inicio del tratamiento (**R1, EC+++**)³.

Las guías internacionales recomiendan una dosis inicial de L-T₄ de 10-15 µg/kg/día. Esta se debe ajustar según determinaciones periódicas cada 1-2 meses en el primer año, cada 3-4 meses hasta los 3 años y cada 6-12 meses hasta la finalización del crecimiento. También se debe realizar una valoración a las 4-6 semanas de cualquier modificación de dosis, o más a menudo si existen dudas sobre la adherencia al tratamiento^{2,3}.

Para establecer el diagnóstico de hP transitorio, en los niños, la retirada del tratamiento no se debe hacer antes de los 3 años de edad³.

En los niños con hP definitivo, el tratamiento con L-T₄ se mantendrá durante toda la vida, como en los pacientes adultos^{2,3}.

Cambios en la formulación de L-T₄ (marcas registradas vs. marcas registradas, marcas registradas vs. genéricos, genéricos vs. genéricos)

No se puede asegurar que las diferentes formulaciones de L-T₄ sean equivalentes y se puedan intercambiar. Por ello, se debe evitar realizar cambios entre formulaciones comerciales y genéricas de L-T₄, en especial en pacientes frágiles, embarazadas y niños). Si se realiza algún cambio, se debe determinar la concentración de TSH en unas 6 semanas, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de L-T₄ (**3 y 2 R1, EC+OO**)¹⁻⁴.

En cualquier caso, la recomendación internacional es que se mantenga el tratamiento con la misma formulación, siempre que sea posible¹⁻³.

(**R2, EC+OO para población general; R1, EC++O para pacientes frágiles, embarazadas y niños**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18: 988–1028.
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celli FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670–1751.
3. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 2014; 35: 433–512.
4. 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. *Clinical Endocrinology* 2016; 84: 799–808.
5. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 666–673.
6. Murray GR. Note on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid Gland of a Sheep. *Br Med J* 1891; 2: 796–797.
7. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan C. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3562–3571.
8. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeev V, Nygaard B, Vanderpump MP. ETA guidelines: the use of L-T₄ + L-T₃ in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 55–71.
9. Perros P. European Thyroid Association Guidelines on L-T₄ + L-T₃ Combination for Hypothyroidism: A Weary Step in the Right Direction. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 51–54.

Hipotiroidismo subclínico

J.J. Díez Gómez

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como la situación de leve insuficiencia tiroidea caracterizada por la presencia de concentraciones séricas de tirotropina (TSH) por encima del límite superior del intervalo de referencia en sujetos normales (LSN) junto con concentraciones de tiroxina (T_4) libre dentro del intervalo de referencia, con independencia de la presencia o no de síntomas clínicos. Se trata de un trastorno muy frecuente. Su prevalencia varía según las poblaciones estudiadas y ha oscilado entre un 4 y 20%. La prevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres y en áreas de suficiencia de yodo.

Es necesario tener en cuenta que el LSN de TSH varía con la edad y el sexo de los sujetos analizados. En el estudio NHANES III este límite fue de 3,82 $\mu\text{U}/\text{ml}$ en personas de 40-49 años y de 7,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ en personas de más de 80 años. Para la población total de referencia el límite superior de TSH se situó en 4,12 $\mu\text{U}/\text{ml}$. En la práctica, para el diagnóstico del HSC se considera este umbral entre 4,0 y 5,0 $\mu\text{U}/\text{ml}$, según el método analítico empleado.

La mayoría de los autores distinguen dos categorías de HSC, la primera con solo una ligera elevación de TSH (desde LSN hasta 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$) y la segunda, más grave, con elevación de TSH por encima de 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (**Recomendación fuerte, Nivel de evidencia moderado**). La presencia de síntomas y comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas al HSC están relacionadas con el grado de elevación de TSH y son, por tanto, más frecuentes en los pacientes del segundo grupo. En la práctica clínica, aproximadamente, un 75% de los pacientes con HSC presentan TSH <10 $\mu\text{U}/\text{ml}$.

ETIOLOGÍA

Las causas del HSC son las mismas que las del hipotiroidismo en general. En nuestro medio, las más comunes son la tiroiditis crónica autoinmune y el hipotiroidismo postquirúrgico. Otras causas menos frecuentes son el exceso de yodo, la radioterapia externa, las enfermedades infiltrativas y el uso de algunos fármacos (amiodarona, litio, inhibidores de tiroxina quinasa). La elevación de TSH también se observa en la hipersecreción hipofisaria de TSH, ya sea por adenoma o por resistencia a las hormonas tiroideas. La presencia de anticuerpos heterófilos produce una falsa elevación de TSH. Los anticuerpos frente a TSH pueden dar lugar a complejos de macrotirotropina que pueden causar elevación esporádica de la concentración de TSH. En pacientes con resistencia a hormonas tiroideas el cuadro bioquímico se caracteriza por elevación de TSH asociada a elevación de niveles de tiroxina y triyodotironina libres. Se han descrito también mutaciones del receptor de TSH que provocan resistencia a esta hormona y un cuadro bioquímico indistinguible del HSC.

Existen, además, diversas situaciones clínicas en las que la elevación de TSH es temporal y sigue un curso más o menos previsible, es decir, situaciones de hipotiroidismo transitorio que se resumen en la **Tabla 1**.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico correcto del HSC precisa la demostración de elevación de TSH en al menos dos ocasiones separadas en el tiempo.

Tabla 1. Causas de elevación transitoria de la concentración de TSH.

- Hipotiroidismo primario insuficientemente tratado.
- Hipotiroidismo primario con reciente cambio de dosis de tiroxina.
- Hipotiroidismo primario con mala adherencia al tratamiento o con problemas en la absorción de tiroxina.
- Sobretratamiento del hipotiroidismo.
- Fase de recuperación de una tiroiditis (subaguda, silente, postparto).
- Fase de recuperación de una enfermedad no tiroidea.
- Variaciones diurnas en la concentración de TSH.
- Insuficiencia suprarrenal primaria no tratada.
- Inyección de TSH recombinante.
- Fármacos que reducen la producción y secreción de hormonas tiroideas (yodo, contrastes yodados, amiodarona, perclorato, tionamidas, sulfonilureas, sulfonamidas, etionamida, litio, inhibidores de tirosina quinasa, interferón alfa, interleuquinas, antiangiogénicos, inhibidores de los *checkpoints* inmunes).
- Fármacos que inducen secreción hipofisaria de TSH (metoclopramida, domperidona, sulpirida, haloperidol, clorpromazina, interleuquina 2, anfetamina, ritonavir).

La cuantificación de T_4 libre es necesaria para descartar el hipotiroidismo franco. La medición de los niveles de anticuerpos antitiroideos, especialmente de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, es necesaria para el estudio etiológico. La ecografía tiroidea no se debe realizar de rutina pero, en algunos casos, puede servir para diagnosticar la etiología autoinmune si el patrón ecográfico es compatible con este trastorno.

El diagnóstico diferencial incluye todas las causas de elevación transitoria de TSH antes comentadas. Hay que tener en cuenta, además, que la TSH presenta un ritmo circadiano de manera que los valores por la noche son superiores a los diurnos. Los trabajadores nocturnos y pacientes con trastornos del sueño o trastornos depresivos pueden tener el pico nocturno de TSH retrasado.

La obesidad puede acompañarse de elevación de TSH y se ha descrito una correlación entre el peso y la concentración de TSH. Los pacientes con diabetes tipo 1 presentan con frecuencia disfunción tiroidea, generalmente, de tipo autoinmune. En pacientes con diabetes tipo 2 la prevalencia de HSC es superior a la de la población general. En estos pacientes el HSC afecta el desarrollo de complicaciones diabéticas como la nefropatía, retinopatía, enfermedad arterial periférica y neuropatía.

HISTORIA NATURAL

El HSC puede ser transitorio, persistente o progresar a hipotiroidismo franco. La previsión de la evolución de cada paciente no es fácil. Un estudio de base poblacional con más de 400.000 participantes mostró que la progresión de valores de TSH moderadamente elevados (5,5 a 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$) a valores altos ($>10 \mu\text{U}/\text{ml}$) se producía solo en el 2,9% de los casos y que más del 50% de los sujetos con TSH elevada o baja tenían valores normales en medidas repetidas.

En el estudio de seguimiento de Whickham el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a los 20 años fue de un 4,3% por año en mujeres que inicialmente presentaban $\text{TSH} > 6 \mu\text{U}/\text{ml}$ y anticuerpos antitiroideos positivos y de un 2,6% por año si solo tenían elevación de TSH. En tres estudios clínicos prospectivos la evolución a hipotiroidismo definitivo ocurrió solo en un 26-28% de los pacientes con HSC estudiados. La normalización espontánea de TSH acaeció en el 20-37% de los pacientes con HSC espontáneo. La normalización espontánea de TSH es más probable en pacientes sin anticuerpos antitiroideos, con $\text{TSH} < 10 \mu\text{U}/\text{ml}$ y en los 2 primeros años tras el diagnóstico. Los pacientes con anticuerpos y $\text{TSH} > 10 \mu\text{U}/\text{ml}$ tienen más probabilidad de desarrollar un hipotiroidismo franco.

Otros estudios han identificado que un patrón de hipoeogenicidad generalizada en la ecografía tiroidea también se relaciona con una mayor tasa de progresión a hipotiroidismo definitivo.

REPERCUSIONES PARA LA SALUD

La sintomatología clínica y las repercusiones para la salud del HSC no están claramente definidas. La presencia de elevación de TSH con concentraciones normales de hormonas tiroideas se ha relacionado con la hiperlipemia y otros factores de riesgo cardiovascular, alteraciones en la fertilidad, cambios en la función neurocognitiva y en la memoria, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o incluso con un incremento o reducción de la mortalidad. La evidencia actual sugiere que el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con TSH <10 µU/ml está bien establecido en adultos jóvenes, pero no en ancianos. Un resumen de los principales hallazgos de diferentes estudios se presenta en el [Anexo 1](#).

Asimismo, el tratamiento con levotiroxina en pacientes con HSC puede revertir en mayor o menor grado estos efectos sobre la salud.

En el [Anexo 2](#) se recogen los principales beneficios e inconvenientes del tratamiento con levotiroxina que conviene tener presentes antes de tomar una decisión personalizada sobre el tratamiento de cada paciente.

PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

La valoración personalizada del paciente con HSC incluye, en primer lugar, descartar causas de elevación transitoria de TSH ([Tabla 1](#)). El diagnóstico debe confirmarse mediante una segunda determinación de TSH y T_4 libre después de 8-12 semanas de la cuantificación inicial ([Recomendación fuerte, Nivel de evidencia moderado](#)). Si el HSC persiste puede iniciarse tratamiento con levotiroxina o bien iniciar un seguimiento sin tratamiento.

Para tomar una decisión personalizada sobre a quién y cuándo tratar deben considerarse las siguientes características individuales:

- Edad: joven (<65 años), mayor (65-85 años), anciano (>85 años).
- Grado de elevación de TSH.

• Factores condicionantes del tratamiento:

- Factores principales:

- Relacionados con enfermedad tiroidea: presencia de bocio y de autoinmunidad tiroidea, enfermedad tiroidea previa (cirugía tiroidea, radioyodo, enfermedad nodular tiroidea), elevación de TSH a lo largo del seguimiento.
- Relacionados con enfermedad cardiovascular: presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca.
- Relacionados con la fertilidad: embarazo, deseo de embarazo, disfunción ovárica, infertilidad.

- Factores secundarios:

- Síntomas y signos habitualmente asociados al hipotiroidismo, dislipemia, diabetes, ictus, alteraciones neurocognitivas o de memoria, trastorno bipolar.

En la [Figura 1](#) se sugiere un algoritmo de actuación según la edad del paciente y las características clínicas y bioquímicas mencionadas ([Nivel de evidencia de la mayoría de las recomendaciones moderado o bajo](#)). No existen datos que apoyen el tratamiento del HSC con niveles de TSH entre 2,5 y 4,5 µU/ml, con excepción del embarazo, [ver Capítulo 9](#).

SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la mayoría de los pacientes adultos jóvenes y en edades medias de la vida es mantener un nivel estable de TSH sérica en la mitad inferior del intervalo de referencia (<2,5-3 µU/ml) ([Recomendación débil, Nivel de evidencia moderado](#)). En pacientes entre 65 y 85 y en los mayores de 85 años, unas dianas de TSH de <6 µU/ml y <8 µU/ml, respectivamente, son aceptables ([Recomendación débil, Nivel de evidencia bajo](#)).

El tratamiento de elección es la levotiroxina sódica oral en administración diaria ([Recomendación fuerte, Nivel de evidencia alto](#)). En pacientes jóvenes que no tengan enfermedad cardíaca puede comenzarse el tratamiento con dosis algo inferiores a la dosis plena (por ejemplo, 1,1-1,2 µg/kg/día), ya

que muchos pacientes con HSC presentan función tiroidea residual. En pacientes con enfermedad cardíaca y en ancianos, la dosis inicial debe ser menor, es decir, 25-50 µg/día, o incluso 12,5 µg/día con incrementos cada 3-4 semanas si es necesario (**Recomendación fuerte, Nivel de evidencia bajo**).

Se recomienda el control de la TSH a las 8-12 semanas para ajuste de dosis (**Recomendación débil, Nivel de evidencia moderado**). Los incrementos o decrementos de dosis deben ser de 12,5-25 µg/día hasta alcanzar la TSH diana. Una vez estable, el paciente puede ser revisado anualmente.

En pacientes con TSH <10 µU/ml, en los que se comenzó tratamiento con tiroxina por la presencia de síntomas de hipotiroidismo, conviene evaluar la respuesta de dichos síntomas tras conseguir normalización de TSH durante 3-4 meses. Si no se observa mejoría, el tratamiento puede suspenderse (**Recomendación débil, Nivel de evidencia bajo**). En pacientes con dislipemia es adecuada la reevaluación de un nuevo perfil lipídico.

Los pacientes no tratados con levotiroxina también requieren seguimiento. Si la función tiroidea se normaliza de forma espontánea, el paciente carece

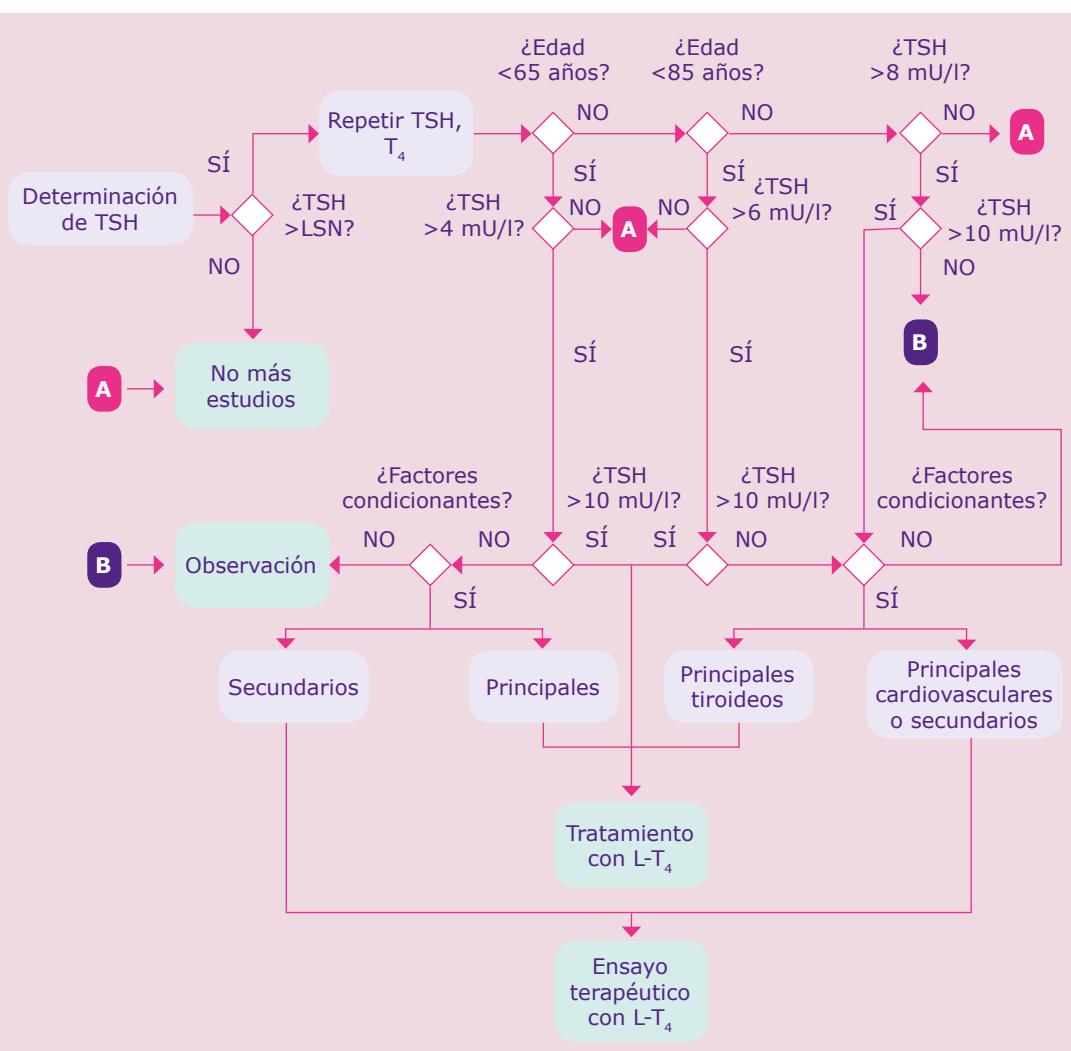


Figura 1. Algoritmo de actuación según la edad del paciente y las características clínicas y bioquímicas.

de síntomas y bocio y no presenta autoinmunidad tiroidea, no es necesario ningún seguimiento posterior (**Recomendación fuerte, Nivel de evidencia moderado**). Si el HSC persiste las revisiones serán cada 6 meses durante 2 años y posteriormente de forma anual (**Recomendación débil, Nivel de evidencia moderado**).

CRIBADO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

La TSH es una excelente prueba de cribado de HSC en pacientes asintomáticos ambulatorios. Diferentes sociedades científicas y grupos de expertos han propuesto recomendaciones para el cribado del hipotiroidismo subclínico en diferentes poblaciones. Lamentablemente no existe un consenso uniforme sobre los criterios de cribado, la edad de los sujetos o la periodicidad de las cuantificaciones de TSH. Aunque algunas sociedades opinan que está justificado el cribado en sujetos mayores de 60 años, especialmente mujeres, otras creen que no está justificado en población sana.

Parece justificada la cuantificación de TSH en gestantes sanas para evitar las consecuencias del hipotiroidismo no detectado durante la gestación.

Los pacientes que han sido tratados con cirugía o yodo radiactivo por presentar un hipertiroidismo deben ser vigilados por el posible desarrollo de una hipofunción tiroidea. Otras situaciones en las que puede estar justificada la valoración de la función tiroidea para la detección precoz del hipotiroidismo son la hiperlipemia, hiperprolactinemia, diabetes, historia personal de enfermedades autoinmunes (anemia perniciosa, vitíligo, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, mujeres sanas en el postparto, mujeres que han tenido tiroiditis postparto, pacientes con depresión, demencia, insuficiencia cardíaca, síndrome de Down, síndrome de Turner, pacientes en tratamiento con amiodarona, litio, interferón o inhibidores de tirosina quinasa y pacientes sometidos a radiación cervical externa.

ANEXOS

Anexo 1. Repercusiones para la salud del hipotiroidismo subclínico.

Síntomas de hipotiroidismo

Algunos estudios, aunque no todos, han demostrado pequeñas pero significativas diferencias en los síntomas de pacientes con HSC frente a sujetos eutiroideos. Estudio de Colorado, con más de 25.000 pacientes, mostró que algunos síntomas, como piel seca, pérdida de memoria, lentitud mental y debilidad muscular, aparecen con mayor frecuencia en sujetos con elevación de TSH.

Dislipemia

Algunos estudios han mostrado que los pacientes con HSC presentan elevación de la concentración de colesterol total y colesterol ligado a LDL en comparación con sujetos eutiroideos. El impacto de la elevación de TSH sobre los lípidos parece mayor en las mujeres y en las personas de mayor edad.

Otros factores de riesgo cardiovascular

Algunos estudios han relacionado el HSC con factores de riesgo cardiovascular emergentes, como marcadores de inflamación, de disfunción endotelial y con el grosor de la íntima-media de la arteria carótida.

El HSC se ha relacionado con alteraciones en la función cardíaca y vascular, tales como disfunción sistólica ventricular izquierda, disfunción endotelial, aumento de resistencias vasculares periféricas, rigidez arterial y aterosclerosis. Sin embargo, otros estudios han mostrado la inexistencia de relación entre la concentración de TSH, parámetros de función ventricular sistólica o diastólica.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con HSC se ha descrito un incremento del riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca con valores de TSH >10 µU/ml. Se ha descrito también un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con TSH >10 µU/ml.

Accidente cerebrovascular

Se ha descrito un aumento en el riesgo de ictus en pacientes de 18-49 años y un aumento del riesgo de ictus fatal en pacientes de 18-49 y 50-64 años. No se ha descrito este riesgo en personas de más de 65 años.

Función neurocognitiva y memoria

El HSC se ha relacionado en algunos casos con alteraciones neuropsiquiátricas, defectos de memoria verbal y de función cognitiva, así como con enfermedad de Alzheimer en mujeres. Otros estudios no han confirmado estos hallazgos.

Cardiopatía isquémica

Varios estudios observacionales, no todos, han mostrado una asociación entre el HSC y el riesgo de eventos coronarios y de mortalidad por cardiopatía isquémica. Un reciente metaanálisis concluyó que existía una tendencia significativa hacia el incremento del riesgo de episodios isquémicos a medida que aumentaba la concentración de TSH. En este estudio el riesgo relativo de episodios isquémicos fue de 1,89 para sujetos con TSH superior a 10 µU/ml. Sin embargo, los sujetos con TSH entre 4,5 y 9,9 µU/ml no presentaron incremento del riesgo de cardiopatía isquémica.

El impacto del HSC sobre la cardiopatía isquémica y la mortalidad parece claramente dependiente de la elevación de TSH y también de la edad y puede aminorarse en las personas muy ancianas.

Anexo 1. Repercusiones para la salud del hipotiroidismo subclínico (*continuación*).**Alteraciones reproductivas**

Existen datos de un aumento del riesgo de aborto en mujeres con HSC. No está claro que el HSC induzca una disminución de la fertilidad.

Otras consecuencias

El HSC se ha relacionado también en estudios observacionales con diversas repercusiones como aumento de peso, síntomas neuromusculares (debilidad, astenia, calambres), litiasis biliar, estatosis hepática no alcohólica y trombosis venosa profunda.

Mortalidad

Dos grandes estudios poblacionales británicos mostraron que los pacientes con concentraciones de TSH $>5 \mu\text{U}/\text{ml}$ presentaban unas tasas de supervivencia a 10 y 20 años comparables a las de sujetos controles con función tiroidea normal. El estudio holandés de Leiden mostró que los ancianos con elevación de TSH presentaban unas menores tasas de mortalidad que los sujetos eutiroideos en un seguimiento entre los 85 y los 89 años. Esta menor mortalidad permaneció tras el ajuste por grado de elevación de TSH, estado cardíaco y funcional basal.

Varios estudios observacionales han mostrado que sólo los pacientes jóvenes (<65 años) con HSC tienen un incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica y de mortalidad cardiovascular, incluso con valores de TSH inferiores a $10 \mu\text{U}/\text{ml}$. Estos datos sugieren que el posible efecto de la elevación moderada de TSH ($<10 \mu\text{U}/\text{ml}$) sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular sólo estaría presente en personas de edad inferior a 65 años y cuestionan la necesidad de tratamiento de las moderadas elevaciones de TSH en pacientes ancianos.

Un reciente metaanálisis ha analizado datos de 11 cohortes prospectivas con más de 55.000 participantes de los que 3450 tenían HSC. La mortalidad global no se vio aumentada en pacientes con HSC, pero la mortalidad cardiovascular se hallaba significativamente elevada cuando la concentración de TSH era $>7,0 \mu\text{U}/\text{ml}$.

No todos los estudios han confirmado esta asociación entre la elevación de TSH y mortalidad, especialmente en pacientes ancianos.

Anexo 2. Beneficios e inconvenientes que presenta el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Beneficios del tratamiento con levotiroxina

En pacientes con HSC normaliza la TSH sérica y evita la progresión a hipotiroidismo franco sintomático.

En pacientes con HSC y bocio, puede reducir el tamaño del bocio.

Algunos ensayos clínicos en un limitado número de pacientes han mostrado mejoría de los síntomas en pacientes tratados con levotiroxina, especialmente cuando la TSH era $>10 \mu\text{U}/\text{ml}$.

Dos metaanálisis y algunos ensayos clínicos controlados han mostrado un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico en pacientes con HSC (reducción de colesterol total y colesterol-LDL). El efecto de la levotiroxina sobre los lípidos es mayor en pacientes con TSH $>10 \mu\text{U}/\text{ml}$.

Un ensayo clínico demostró que inducía una mejoría significativa del grosor de la íntima media en la arteria carótida.

Algunos ensayos, no todos, sugieren que en mujeres con HSC tratadas mediante técnicas de reproducción asistida, mejora la tasa de embarazos y reduce la de abortos.

Se han descrito aumentos en la contractilidad y mejoría en las funciones sistólica y diastólica en pacientes con HSC. Los resultados han sido más manifiestos en pacientes con TSH $>10 \mu\text{U}/\text{ml}$.

En el *Cardiovascular Health Study* el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca incidente tras 12 años de seguimiento fue considerablemente más bajo y de nivel similar a los eutiroideos en pacientes con HSC tratados con levotiroxina.

Un estudio observacional británico en pacientes con HSC mostró que los pacientes menores de 70 años que comenzaron tratamiento con levotiroxina tuvieron menos eventos de cardiopatía isquémica en un seguimiento de 8 años. Esto no se observó en pacientes mayores de 70 años.

Un estudio retrospectivo danés de 12.212 pacientes con HSC mostró ausencia de diferencias en el riesgo de infarto de miocardio o mortalidad cardiovascular entre pacientes tratados y no tratados con levotiroxina. Sin embargo, en pacientes menores de 65 años el riesgo de mortalidad era menor en los tratados que en los no tratados.

En el estudio de Whickham, la mortalidad global fue menor en los pacientes tratados con levotiroxina que en los no tratados, si bien no hubo diferencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica o en los episodios de cardiopatía isquémica y el número de sujetos analizados fue limitado.

Inconvenientes del tratamiento con levotiroxina

Varios estudios en pacientes hipotiroides tratados con levotiroxina han mostrado que el 40-60% de los individuos presentan datos bioquímicos de infra o sobrertratamiento.

No está exento de costes (medicación más controles clínico-analíticos) ni de efectos adversos. El exceso iatrógeno de levotiroxina se han relacionado con el desarrollo de arritmias, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y fracturas, especialmente en mayores de 60 años.

En un reciente ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 737 participantes con HSC, el tratamiento con levotiroxina se asoció con el mantenimiento de un nivel de TSH persistentemente más bajo que el placebo, pero no con un efecto beneficioso consistente sobre los síntomas relacionados con el tiroides. El hallazgo fue el mismo en hombres y mujeres y en pacientes con diferentes niveles de TSH.

Los efectos de la levotiroxina sobre el perfil lipídico en pacientes con HSC con TSH $<10 \mu\text{U}/\text{ml}$ son cuestionables o poco relevantes.

Los estudios realizados sobre el efecto del tratamiento con levotiroxina sobre la función neurocognitiva y la memoria en pacientes con HSC han sido variables y poco consistentes. Aunque es posible una cierta mejoría en la memoria y el humor en personas jóvenes, los datos disponibles no permiten afirmar tal beneficio en pacientes mayores de 65 años. Un reciente metaanálisis sugiere que el tratamiento con levotiroxina no produce efectos significativos en la calidad de vida, depresión o función cognitiva, especialmente en pacientes con TSH $<10 \mu\text{U}/\text{ml}$.

Es un estudio retrospectivo danés de más de 61.000 sujetos con enfermedad cardiovascular, no se encontraron diferencias en el riesgo de mortalidad cardiovascular o eventos cardíacos mayores entre pacientes tratados o no tratados con levotiroxina. Los resultados fueron similares en pacientes mayores de 65 años.

Ningún ensayo controlado en un amplio número de pacientes ha demostrado que la sustitución con levotiroxina sea capaz de disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica o reducir la mortalidad. En el reciente ensayo antes comentado no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con levotiroxina o con placebo en los eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa, si bien este ensayo no fue diseñado para detectar efectos sobre la incidencia de eventos CV o mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Carvalho de Andrade N, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57:265-91.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
- 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)* 2016;84:799-808.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
- Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-65.
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:811-18.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-74.
- Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376:2534-44.



ENFERMEDAD TIROIDEA Y GESTACIÓN

- 8. Función tiroidea durante la gestación**
- 9. Hipotiroidismo durante la gestación: diagnóstico y tratamiento**
- 10. Hipertiroidismo durante la gestación: diagnóstico y tratamiento**
- 11. Tiroiditis postparto**
- 12. Cribado de disfunción tiroidea gestacional**

Función tiroidea durante la gestación

J.C. Galofré Ferrater

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos que acontecen durante la gestación tienen un notable impacto sobre la glándula tiroideas¹.

Cambios estructurales

Fisiológicamente, el tiroides aumenta de tamaño entre el 10-20% durante la gestación. En caso de coexistir déficit de yodo se pueden generar crecimientos de hasta el 40%².

Cambios funcionales

La síntesis de hormona tiroidea debe aumentar alrededor de un 50% durante el embarazo, lo que lógicamente conlleva a su vez a un incremento en las necesidades de yodo de un 50%.

Merced a su similitud estructural, la gonadotropina coriónica (hCG) interacciona con el receptor tiroideo de la tirotropina (TSH), lo que se traduce en un estímulo para la síntesis de hormonas tiroideas (HT): triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4). Consecuentemente, el valor circulante de la hormona estimulante de la tiroídeas (TSH) disminuye, especialmente durante el primer trimestre.

Del mismo modo, se debe considerar que el incremento de estrógenos asociados al embarazo estimula la síntesis hepática de proteínas transportadoras de HT: albúmina, globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) y transtiretina.

Finalmente, durante el embarazo se incrementa el consumo de yodo por aumento del filtrado glo-

merular, de su excreción renal, de su captación por parte de tiroides materno y por el paso transplacentario de yodo dados los requerimientos fetales.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Por las razones aducidas previamente, los valores de referencia (VR) de las HT circulantes varían en el embarazo y a lo largo del mismo. Para su estudio es importante tener en consideración el trimestre de gestación en el que se encuentra la mujer y el método analítico empleado, pues sus valores se ven influidos en función de estos parámetros².

Hormona estimulante de la tiroídeas

Con frecuencia se observa una supresión transitoria de la síntesis de TSH, especialmente al comienzo de la gestación. En general se considera que, con respecto a sus VR habituales, durante el 1^{er} trimestre (desde la semana 7 a la 12) el límite inferior de TSH circulante disminuye entre 0,1-0,2 µU/ml, mientras que el límite superior disminuye entre 0,5-1 µU/ml. Posteriormente (en el 2^º y 3^{er} trimestre) estos parámetros vuelven paulatinamente a la normalidad. En algunas pacientes (especialmente en el 1^{er} trimestre) aparecen valores de TSH indetectables que, si son aislados y asintomáticos, pueden considerarse normales. Para la correcta interpretación del valor de TSH, se deben considerar otros factores como el índice de masa corporal (IMC), la ingesta de yodo, el grupo racial, si el embarazo es gemelar y la presencia de anticuerpos antitiroideos^{2,3}.

Recomendaciones

1. Las Guías de la ATA de 2017 recomiendan que cada población debe establecer sus propios valores de referencia de TSH para cada trimestre del embarazo. Estos deben establecerse tras estudiar una muestra de mujeres sanas, con consumo adecuado de yodo y sin anticuerpos antitiroideos (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).
2. En el caso de no tener valores de referencia propios, se debe calcular que durante el 1^{er} trimestre el límite inferior de TSH desciende entre 0,1-0,2 µU/ml, mientras que el límite superior disminuye entre 0,5-1 µU/ml (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).
3. Conviene realizar una determinación de TSH a toda mujer con problemas de fertilidad (**Recomendación débil, Calidad de evidencia moderada**).

Tiroxina

Para la correcta interpretación de los valores circundantes de T₄ se deben tener en cuenta las siguientes circunstancias:

- La interpretación del valor de T₄ libre puede ser compleja. Actualmente está muy extendida en la práctica clínica la medición de T₄ libre por inmunoensayos automatizados. Esta técnica, por interaccionar con las proteínas transportadoras (especialmente TBG), valora a la baja (disminuye) la concentración de T₄ libre. Además los valores de T₄ libre descienden gradualmente con el embarazo, especialmente desde la semana 14 (1,0-1,8 ng/dl) a la 20 (0,8-1,5 ng/dl). Los resultados de T₄ libre aportados por otras técnicas se ven menos influenciadas por estas circunstancias^{2,3}.

- El aumento de las proteínas transportadoras también conlleva que el valor de T₄ total se incremente: aproximadamente un 5% cada semana a partir de la semana 7 hasta la 16 y un 50% a partir de la semana 16.

Recomendaciones

1. En el caso de determinar T₄ libre en la mujer embarazada, el laboratorio debe proporcionar rangos de referencia específicos para cada trimestre de gestación (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).
2. Como alternativa a la determinación de T₄ libre, la medición de T₄ total (ajustada al rango de referencia de la gestación) es más precisa, especialmente durante la 2^a mitad del embarazo (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).
3. En cualquier caso, el cálculo del índice de T₄ libre tiene mayor fiabilidad y se adapta mejor a la relación inversa con la concentración de TSH (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

Anticuerpos antitiroideos

A pesar de que cerca del 18% de las mujeres tienen autoanticuerpos contra la peroxidasa (TPO) o la tiroglobulina (Tg) y que su presencia aumenta el riesgo de disfunción tiroidea y de alteraciones obstétricas, actualmente no todas las sociedades científicas recomiendan su determinación rutinaria durante el embarazo^{2,3}.

Indicaciones clínicas

Conviene evaluar la función tiroidea en toda mujer embarazada, aunque en ocasiones puede ser difícil la interpretación de los resultados. En cualquier caso se debe conocer que los valores de referencia de las hormonas tiroideas circulantes difieren de la mujer no gestante^{1,3}.

Por la complejidad que supone la interpretación correcta de los resultados, la importancia del contexto clínico y las trascendentales consecuencias para la futura vida del feto, conocer cuándo y cómo debe evaluarse la función tiroidea en la mujer gestante es un desafío. No cabe duda que esta necesidad se ve reforzada en el caso de infertilidad y en aquellas pacientes que padecen tiroiditis crónica¹.

El yodo y la nutrición

Durante el embarazo es necesario que la mujer reforce el aporte de yodo. Los depósitos de yodo se reflejan por la yoduria, que disminuye a medida que avanza el embarazo.

En general, y mientras no se demuestre lo contrario, se debe considerar que en España hay déficit de yodo⁴. El déficit de yodo se manifiesta en la madre por bocio, valores bajos de T₄ y elevación de TSH. Pero aún más importante es considerar que la falta de yodo puede generar alteraciones en el desarrollo neurocognitivo del feto. Por ello, es fundamental recomendar el consumo de sal yodada y de suplementos de yodo desde el momento en que la mujer busque una nueva gestación^{2,3}.

Recomendaciones

1. Toda mujer embarazada debe consumir alrededor de 250 µg de yodo al día. Dado el contenido habitual de yodo de la dieta, esto supone que los suplementos diarios deben contener un mínimo de 150 µg de yodo. Estos suplementos deberían comenzar a tomarse desde tres meses antes de la búsqueda un nuevo embarazo. Por otro lado, esta suplementación no debe sobrepasar la cantidad de 500 µg diarios (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).
2. No se recomienda administrar suplementos de yodo a las mujeres que reciben tratamiento con levotiroxina; sin embargo, no hay evidencias que apoyen esta recomendación. (**Recomendación débil, Calidad de evidencia baja**).
3. Se debe determinar los valores de TSH a las mujeres embarazadas seropositivas (con auto-anticuerpos contra TPO o Tg) nada más conocer el diagnóstico de embarazo y posteriormente cada 4 semanas hasta la mitad de la gestación. (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).
4. No hay evidencias de que el tratamiento con suplementos de selenio mejore la evolución de las mujeres embarazadas seropositivas. (**Recomendación débil, Calidad de evidencia moderada**).
5. No se recomienda el uso individual de los valores aislados de yoduria para la determinación del *status* de yodación de pacientes embarazadas. Se considera una prueba más sensible para estudios poblacionales (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Galofré JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health.* 2009;18:1847-56.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-389.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
4. Donnay S, Vila L; Task force on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction. Eradication of iodine deficiency in Spain. Close, but not there yet. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:471-3.

Hipotiroidismo durante la gestación: diagnóstico y tratamiento

A. Oleaga Alday

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo primario materno durante la gestación (HTG) se define como la presencia de una elevación de la concentración sérica de TSH y una disminución de la concentración de T_4 libre (T_4L), con ambos valores fuera del rango de referencia para cada trimestre de gestación (TG). Con frecuencia, la elevación de la concentración de TSH se acompaña de una T_4L normal, por lo que el valor sérico de TSH es el principal indicador de la función tiroidea materna y debe ser utilizado para tomar decisiones acerca de la necesidad de tratamiento sustitutivo.

En 2011, las Guías de la American Thyroid Association (ATA)¹ definieron el límite superior de normalidad para TSH en la gestación en 2,5 mU/l para el primer trimestre y 3 mU/l para el segundo y tercero. Sin embargo, estudios posteriores de grandes cohortes han puesto de manifiesto la existencia de grandes diferencias poblacionales en el límite superior del rango de referencia de TSH en mujeres gestantes. Debido a los cambios de la función tiroidea durante la gestación, el intervalo de normalidad de los parámetros de función tiroidea difiere de los de la población general y entre los tres trimestres. Los valores son dependientes de cada población y del método de laboratorio utilizado. Esto implica la necesidad de utilizar valores de referencia (VR) de TSH por TG de la población local cuando sea posible.

DIAGNÓSTICO

La prevalencia de hipotiroidismo clínico (HC) está descrita en el 2-3% de mujeres sanas en edad fértil, aunque esta prevalencia es superior en áreas de yodo insuficiencia. Cuando la ingesta de yodo es suficiente la causa más frecuente de hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune. Los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (acTPOs) pueden ser detectados en 30-60% de las mujeres gestantes. La presencia de autoinmunidad tiroidea, puede dar lugar a un hipotiroidismo durante la gestación, ya que la capacidad del tiroides para aumentar la producción hormonal puede estar comprometida. Varios estudios sugieren que el riesgo de eventos adversos durante este periodo es superior en mujeres con acTPOs positivos en relación a mujeres con acTPOs negativos, aun cuando la función tiroidea sea idéntica².

Por todo lo anteriormente expuesto, es difícil definir de forma precisa un corte universal de concentración de TSH por encima del cual haya que tratar a toda mujer gestante, y parece razonable decidir la necesidad de tratamiento de forma individualizada basada en la concentración de TSH y la presencia o no de autoinmunidad positiva³.

El manejo del hipotiroidismo durante la gestación requiere un abordaje coordinado, que idealmente abarque desde antes de la concepción hasta el periodo postparto⁴.

Recomendaciones

1. El HTG se define ante el hallazgo de una concentración sérica de TSH por encima del límite superior del rango de normalidad específico para cada TG (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).
2. La determinación de la concentración de TSH debe realizarse al inicio de la gestación (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
3. Cuando sea posible deben utilizarse VR de TSH por TG de poblaciones locales, definidos en mujeres sanas con acTPOs negativos, con ingesta adecuada de yodo y sin enfermedad tiroidea conocida. En caso de no disponer de VR propios, pueden utilizarse los de poblaciones similares que hayan sido determinados utilizando el mismo método de laboratorio (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).
4. En caso de no disponer de VR específicos de TSH en embarazo se aconseja la utilización como límite superior del rango de normalidad un valor de TSH de 4 mU/l (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
5. Ante el hallazgo de una concentración de TSH >2,5 mU/l se recomienda la determinación de acTPOs (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).
6. En mujeres gestantes con acTPOs positivos se debe realizar determinación de TSH en el momento de la confirmación de la gestación (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).

TRATAMIENTO

La relación entre hipotiroidismo clínico franco y las complicaciones materno-fetales está bien establecida⁵. Estos eventos pueden agruparse en tres categorías: muerte fetal, eventos adversos perinatales y alteraciones neurocognitivas en la descendencia. A pesar de que no existen estudios randomizados acerca del beneficio del tratamiento con levotiroxina (LT₄) en mujeres gestantes con HC, esta inves-

tigación no puede llevarse a cabo por falta de ética. Sin embargo, hay datos que confirman el impacto positivo del tratamiento con LT₄ en el HC durante la gestación.

El feto es dependiente del paso transplacentario de hormonas tiroideas aproximadamente hasta la semana 18 y la transferencia continúa durante todo el embarazo. Esto requiere un aumento en la disponibilidad de hormona tiroidea materna, por lo que la dosis de LT₄ debe ajustarse de forma precisa. El objetivo del tratamiento consiste en prevenir el hipotiroidismo durante la gestación y mantener el eutiroidismo durante todo el periodo.

No existe suficiente evidencia científica sobre el efecto del tratamiento con LT₄ en la disminución del riesgo de aborto en mujeres gestantes eutiroideas con acTPOs positivos. En la actualidad se están realizando dos ensayos clínicos con objeto de valorar la eficacia del tratamiento con LT₄ en la gestación en mujeres con autoinmunidad positiva (*TABLET Trial; T₄-LIFE study*)⁶.

Recomendaciones

1. Se recomienda el tratamiento del HC (TSH >10 mU/l) durante la gestación (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
2. El tratamiento del HC indicado durante la gestación consiste en la administración de levotiroxina oral (**Recomendación fuerte, Evidencia científica baja**).
3. El objetivo de TSH que se debe alcanzar es aquel que se encuentre en la mitad inferior del rango de VR específico para la población gestante (**Recomendación débil, Evidencia científica moderada**).
4. La determinación de la concentración de TSH debe realizarse cada 4 semanas hasta la semana 20 y al menos otra vez hacia la semana 30. Esto debe aplicarse a mujeres con HC, hipotiroidismo subclínico (HSC), o, a aquellas con riesgo de hipotiroidismo (hemitiroidectomía, tratamiento con radioyodo previo, o mujeres con acTPOs positivos y función tiroidea normal) (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).

5. No es posible recomendar el tratamiento con LT₄ en mujeres con eutiroidismo y acTPOs positivos. Sin embargo, en mujeres con historia previa de abortos se puede considerar el tratamiento dado su potencial beneficio en comparación con el bajo riesgo que implica (**Recomendación débil, Evidencia científica moderada**).
6. La suplementación con selenio como tratamiento de la autoinmunidad positiva, no se recomienda en mujeres gestantes (**Recomendación débil, Evidencia científica moderada**).

OTRAS SITUACIONES

Varios estudios clínicos han demostrado que el aumento de los requerimientos de tiroxina aparece en las semanas 4-6 de gestación y continúan incrementándose hasta la semana 16-20. Estos datos implican la necesidad de ajuste del tratamiento con LT₄ en mujeres con hipotiroidismo diagnosticado previamente a la gestación.

Aproximadamente entre un 40-70% de las mujeres precisan ajuste de la dosis de LT₄ posteriormente, por lo que es necesario el control de la concentración de TSH de forma continuada. En mujeres con hipotiroidismo secundario, la titulación de la dosis de LT₄ debe hacerse en función de la concentración de T₄.

Recomendaciones

1. En pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo y en tratamiento antes de la concepción, se recomienda una concentración de TSH preconcepcional entre el límite inferior del rango de normalidad y 2,5 mU/l (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).
2. La dosis de LT₄ debe ser aumentada en un 25-30% en el momento de la confirmación del embarazo (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).
3. El objetivo del tratamiento consiste en mantener la TSH dentro del rango de normalidad durante toda la gestación.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El **diagnóstico** de hipotiroidismo subclínico se define como el hallazgo de una concentración de TSH elevada con una concentración de T₄L normal. La **prevalencia** de esta entidad varía ampliamente, está influenciada por el estatus de yodo de la población y la definición de rangos de referencia de TSH. Los estudios que utilizan VR específicos de población gestante evitan el sobrediagnóstico y probablemente revelan prevalencias más precisas que cuando se compara con el uso de VR generales recomendados por las principales sociedades científicas. El HSC puede indicar una insuficiencia de la función tiroidea que se manifiesta en relación con el aumento de la demanda de producción de hormona tiroidea que tiene lugar durante el embarazo.

Varios estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado un aumento de las complicaciones materno-fetales asociadas con la moderada elevación de la concentración de TSH materna, especialmente en mujeres con acTPOs positivos, aunque todos los estudios no son concluyentes en este sentido. Además, solo un pequeño número de ensayos ha investigado el impacto del tratamiento con LT₄ en las complicaciones de la gestación. El efecto del HSC durante la gestación en el coeficiente intelectual de los niños también es un aspecto controvertido. Recientemente, se ha publicado un ensayo prospectivo⁷ en el que el **tratamiento** con LT₄ de gestantes con HSC no ha demostrado beneficio en aspectos cognitivos de los niños hasta los cinco años de edad. No obstante la semana gestacional en la que se comienza el tratamiento constituye un aspecto crucial en la valoración de estos efectos.

A pesar de la falta de evidencia científica definitiva acerca del beneficio de la administración de LT₄ en esta entidad, los datos publicados tomados en conjunto sugieren un efecto beneficioso, especialmente en mujeres con acTPOs positivos. Esto, ha generado la recomendación de tratamiento con LT₄ en el HSC en la gestación por parte de algunas sociedades científicas, dado el favorable beneficio potencial en relación al riesgo que supone el tratamiento.

Recomendaciones

1. Se recomienda el tratamiento del HSC durante la gestación en mujeres con acTPOs positivos y una concentración de TSH por encima del valor superior del rango de normalidad específico para la gestación (VSRNEG) (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
2. Se recomienda el tratamiento del HSC durante la gestación en mujeres con acTPOs negativos y una concentración de TSH mayor de 10 mU/l (**Recomendación fuerte, Evidencia científica baja**).
3. Se puede considerar el tratamiento del HSC durante la gestación en mujeres con acTPOs positivos y una concentración de TSH entre 2,5 mU/l y el VSRNEG (**Recomendación débil, Evidencia científica moderada**).
4. Se puede considerar el tratamiento del HSC durante la gestación en mujeres con acTPOs negativos y una concentración de TSH entre el VSRNEG y 10 mU/l (**Recomendación débil, Evidencia científica baja**).
5. No se recomienda el tratamiento del HSC durante la gestación en mujeres con acTPOs negativos y una concentración de TSH normal –dentro del rango de normalidad específico para la gestación o menor de 4 mU/l si no está disponible– (**Recomendación fuerte, Evidencia científica alta**).

Hipotiroxinemia aislada

La hipotiroxinemia aislada se define como el hallazgo de una concentración baja de T_4L con una concentración de TSH normal. Este hallazgo puede encontrarse en relación con la baja fiabilidad de la medición de T_4L durante la gestación, sin embargo, también puede ser indicativa de una deficiencia de yodo relativa.

La precisión de la determinación de la T_4L por las técnicas de inmunoensayo comúnmente utilizadas está influenciada por los cambios en las concentraciones plasmáticas de TBG, albúmina y de ácidos grasos no esterificados que tienen lugar en la gestación. La utilización de la cromatografía líquida/espectrometría de ma-

sas en tandem (LC-MS/MS) puede ser de mayor utilidad, pero este método no está disponible en la mayoría de los centros. Por tanto, para que la determinación de T_4L sea útil, es preciso disponer de VR con métodos específicos y para cada TG. La determinación de la T_4 total, que se realiza mediante una metodología más robusta que la utilizada para la determinación de T_4L , puede resultar más útil ya que su modificación durante la gestación es más previsible.

La American Thyroid Association no recomienda el tratamiento de la hipotiroxinemia aislada cuando se descubre en el screening de disfunción tiroidea en la gestación, sin embargo, la European Thyroid Association (ETA) sugiere que el tratamiento con LT_4 puede ser considerado cuando la hipotiroxinemia se observa en el primer trimestre.

Recomendaciones

1. La precisión de la determinación de T_4L está influenciada por la gestación. Si se realiza durante este periodo se necesitan VR específicos (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
2. No se recomienda el tratamiento con LT_4 en la hipotiroxinemia aislada (**Recomendación débil, Evidencia científica baja**).

Seguimiento postparto

El aumento en los requerimientos de hormona tiroidea durante la gestación es dependiente de la fisiología que ocurre durante este periodo. Por tanto, la dosis de LT_4 debe ajustarse tras el parto. Hay datos que sugieren que más del 50% de mujeres con tiroiditis de Hashimoto requieren un incremento de la dosis preconcepcional de LT_4 en el periodo postparto, probablemente, relacionado con la exacerbación de la autoinmunidad que tiene lugar en este momento⁸.

Varios estudios han reflejado que el hipotiroidismo materno puede afectar de forma negativa a la lactancia. La cantidad de hormona tiroidea materna transferida al niño a través de la leche de mujeres lactantes es menor del 1% de los requerimientos diarios del recién nacido, por lo que no tiene un impacto significativo sobre la función tiroidea del niño.

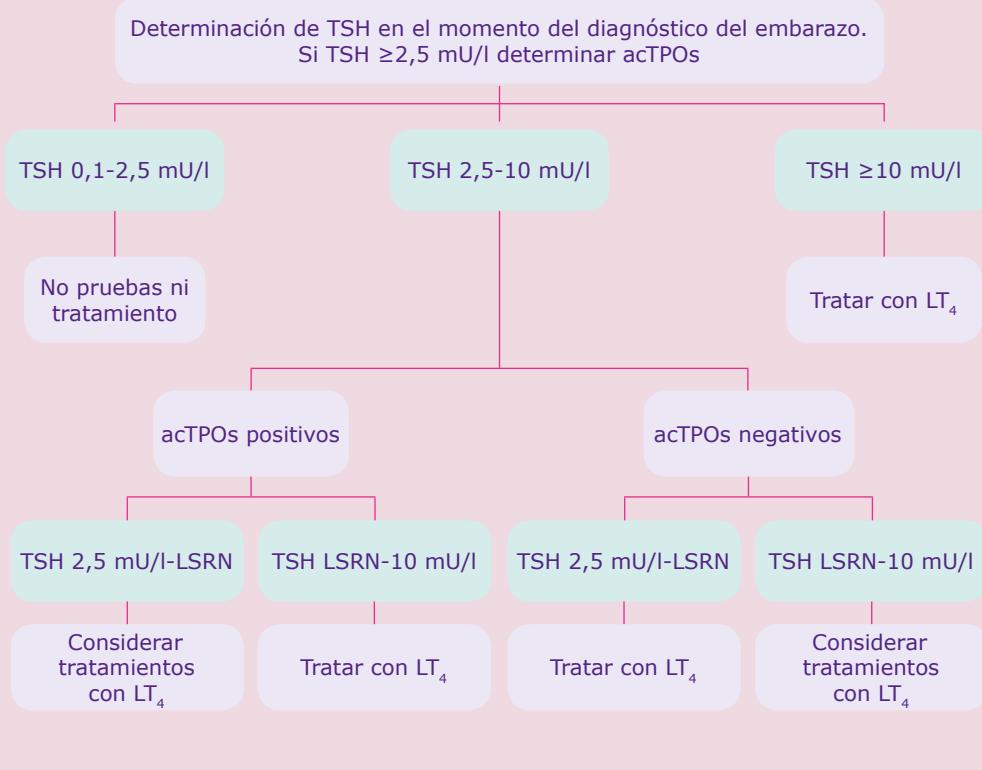
Recomendaciones

1. La dosis de LT₄ debe ser reducida tras el parto a la dosis preconcepcional (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
2. En mujeres con HSC que hayan iniciado el tratamiento con LT₄ durante la gestación, este puede suspenderse tras el parto (**Recomendación débil, Evidencia científica moderada**).
3. Debe realizarse una determinación de TSH a las 6–8 semanas tras el parto (**Recomendación fuerte, Evidencia científica moderada**).
4. Dado el impacto negativo sobre la lactancia, las mujeres con HC e HSC deben ser tratadas durante el periodo de lactancia (**Recomendación débil, Evidencia científica baja**).

Las recomendaciones indicadas en el texto se basan en el sistema de recomendaciones del American College of Physicians incluido en las guías de la ATA³, y en el sistema GRADE incluido en las guías de la ETA⁹.

En ambas clasificaciones la fortaleza de cada declaración se clasifica como “fuerte” (recomendación) o “débil” (sugerencia o consideración). La evidencia científica que soporta estas declaraciones se clasifica en fuerte, moderada o baja. Las recomendaciones de ambas guías no son idénticas en todos los supuestos, por lo que en caso de disparidad se han incluido las recomendaciones de la ATA por ser la publicación más actual y que aborda todos los aspectos de la disfunción tiroidea en la gestación.

ANEXOS



Anexo 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en la gestación.

LSRN: límite superior del rango de normalidad.

Adaptado de Alexander E et al., *Thyroid* 2017.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stagnaro Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. American Thyroid Association Taskforce on thyroid disease during pregnancy and postpartum 2011. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125. *Thyroid* 2017; 3: 315-89.
2. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-91.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou Ch, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-89.
4. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:313-26.
5. Taylor P, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term Levothyroxine: a community based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3895-3902.
6. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JAM, van Wely M, Bloemenkamp KWM et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T_4 -LIFE study). *Contemp Clin Trials* 2015;44:134-138.
7. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017; 376(9):815-825.
8. Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010; 20:901-08.
9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie Ch, Hubalewska-Dydyczzyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3:76-94.

10

Hipertiroidismo durante la gestación: diagnóstico y tratamiento

L. Vila Ballester

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación las causas más comunes de hipertiroidismo son el “hipertiroidismo gestacional transitorio” (HGT) y la enfermedad de Graves (EG). En el HGT no está indicado el tratamiento antitiroideo (AT), únicamente se pueden utilizar el propanolol o metoprolol a bajas dosis (evitar atenolol). El HGT se autolimita pasado el primer trimestre. En la EG el objetivo del tratamiento es mantener a la T₄ libre (T₄L) en el límite superior de los valores de referencia (VR). En el primer trimestre se aconseja tratar con propiltiouracilo (PTU) para cambiar a metimazol (MTZ) a partir del segundo. La presencia de TSI (anticuerpos antirreceptor de TSH) suponen un riesgo de hipertiroidismo postnatal, pero cuando su concentración es tres veces superior al límite superior del VR en 2º y 3º trimestre, existe un elevado riesgo de hipertiroidismo fetal. Durante la lactancia se puede utilizar los AT, preferiblemente el MTZ a dosis no superiores a 20 mg.

PREVALENCIA DE HIPERTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN

La prevalencia de EG se estima alrededor del 0,2%, y la de nuevos casos diagnosticados durante la gestación sobre el 0,05%. El aumento de la β-HCG, durante el primer trimestre, induce un significativo descenso de la TSH, estimándose que sobre el 5% de las gestantes pueden tener valores inferiores a 0,1 mU/l. Ante una TSH baja deberá determinarse la T₄ libre (T₄L) o la T₄ total (T₄T) para confirmar o no la presencia de un hipertiroidismo clínico. Debe evitarse **el diagnóstico erróneo de hipertiroidismo, cuando en el primer trimestre se detecta una TSH baja y una T₄T elevada**. A partir de la séptima semana la T₄T se incrementa un 5% cada semana hasta alcanzar una meseta en la semana 17 (aumento total del 50%).

La prevalencia del HGT (TSH baja con elevación de la tiroxina libre), se sitúa entre el 1-3%.

Otras causas mucho más esporádicas son el hipertiroidismo producido por un bocio nodular tóxico (0,1%), por una tiroiditis subaguda, por un *struma ovarii* o por consumo facticio de levotiroxina¹.

MORBILIDAD DEL HIPERTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN

El hipertiroidismo clínico en la gestación se ha asociado a un aumento de 2-3 veces más de riesgo de preeclamsia, insuficiencia cardíaca, desprendimiento de placenta y prematuridad². El hipertiroidismo implica un mayor riesgo de restricción de crecimiento intrauterino, ser pequeño para la edad gestacional, muerte fetal y bocio. Estas complicaciones suelen asociarse con la EG en la que existe, además, riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal. El riesgo de complicaciones es mayor si el hipertiroidismo no está controlado². Recientemente se ha observado que el exceso de tiroxina materna también puede ocasionar alteraciones del neurodesarrollo³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante la gestación, la clínica del hipertiroidismo es similar a la manifestada en situación de no embarazo. Esta clínica es compartida tanto por la EG como por el HGT. El bocio y/o signos de oculopatía se asocian a la EG y la presencia de vómitos al HGT aunque, en este caso, el cuadro se autolimita al finalizar el primer trimestre. La elevación de los anticuerpos TSI confirman el diagnóstico de EG, pudiendo presentar, además, unos valores de T₃ más elevados de los que se suele encontrar en la HGT (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de**

evidencia moderada). Aunque hay una mayor elevación de la β -hCG en el HGT, no es un parámetro que contribuya claramente al diagnóstico diferencial con la EG. Una variante de la HGT es la hiperemesis gravídica que, aun siendo menos frecuente (3-10/1000), se presenta con una clínica muy abigarrada: náuseas y vómitos incoercibles, pérdida de peso (hasta más del 5%), deshidratación y cetonuria.

El hipertiroidismo por bocio nodular tóxico es una causa muy poco frecuente de hipertiroidismo durante la gestación. La ausencia de autoinmunidad y la detección ecográfica de un bocio nodular, puede ayudar a establecer el diagnóstico. Este tipo de hipertiroidismo no conlleva un riesgo asociado de hipertiroidismo fetal.

TRATAMIENTO

La reciente guía de la ATA 2017¹ establece el tratamiento de la EG según si el diagnóstico es pre o postgestacional. En la **Figura 1** se resume el manejo del hipertiroidismo en el caso de deseo de gestación y durante la gestación.

• **En pregestación.** Debe informarse a la paciente del riesgo de complicaciones en caso de embarazo, tanto por la propia patología como también por el tratamiento antitiroideo (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**). Por ello, se aconseja posponer la gestación hasta que se haya resuelto la enfermedad. El tratamiento definitivo con ^{131}I es una opción. Una vez administrada la dosis (previo test de embarazo) y confirmada la estabilización de la función tiroidea (normofunción o en tratamiento sustitutivo con levotiroxina), la gestación puede permitirse a partir de los 6 meses. Aun así, será imprescindible monitorizar los TSI (pueden aumentar post ^{131}I) ya que, aún con normofunción, suponen un riesgo de hipertiroidismo fetal o para el neonato.

La tiroidectomía, es otra posibilidad, en la que además suele haber una disminución progresiva de los TSI.

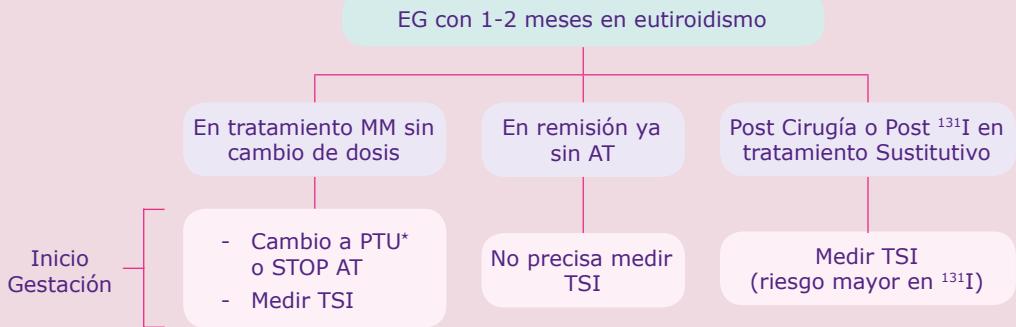
Se podría dar luz verde cuando se confirme una situación de eutiroidismo durante un mínimo de 1-2 meses y sin cambios en las dosis del tratamiento AT (**ATA 2017: Recomendación**

fuerte, Calidad de evidencia moderada). En caso de gestación, debe valorarse la suspensión del tratamiento AT. Si es preciso seguir, es preceptivo el metimazol (MTZ) a propil-tiouracilo (PTU).

- **Durante la gestación.** Cuando se inicia el embarazo en una situación de hipertiroidismo subclínico no precisa tratamiento ya que este no se ha asociado a una mayor morbilidad obstétrica ni fetal.¹

En el caso de una EG con hipertiroidismo clínico, el objetivo del tratamiento será mantener los niveles de tiroxina en el margen alto dentro de los VR (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**). Aunque los AT son el tratamiento de elección, éstos tienen unos riesgos no despreciables. Un amplio estudio realizado en Dinamarca mostraba que el *odds ratio* relacionado con defectos al nacer era similar con ambos AT (MTZ 1,66 y PTU 1,41)⁴. Aun así los defectos asociados al MTZ pueden ser más graves (**Tabla 1**), por lo que se recomienda que, en el primer trimestre se evite y sea substituido por el PTU (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**). Aunque, en general se recomienda que a partir del segundo trimestre se cambie el PTU por MTZ, no existen grandes evidencias sobre la ventaja de este cambio. El argumento más esgrimido para cambiar de PTU a MTZ es el riesgo de fallo hepático grave, aunque no es superior al 0,1%. La agranulocitosis puede acontecer con ambos fármacos (frecuencia 0,15-0,5%). Dados los riesgos de los AT al inicio de la gestación, si las dosis son bajas (MTZ <5-10 mg o PTU <100-200 mg), se puede plantear suspender el tratamiento (**ATA 2017: Recomendación débil, Calidad de evidencia baja**). Existe riesgo de recidiva cuando los TSI son elevados, si hay bocio visible, oculopatía o si la TSH, aun en tratamiento con AT, se había mantenido baja antes de la gestación. Durante la gestación existe una cierta inmunotolerancia, por lo que, en general, se puede reducir las dosis de AT o bien suspenderlos (20-30% de los casos). Si se suspenden, se aconseja realizar controles cada 1-2 semanas en el primer trimestre y cada 2-4 semanas en el 2º y 3º trimestres (**ATA 2017: Débil recomendación, Calidad de evidencia baja**). La terapia combinada AT más LT₄, no está indicada, aunque se podría considerar en los casos de hipertiroidismo fetal por TSI (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).

Enfermedad de Graves-Basedow: diagnóstico pregestación



Enfermedad de Graves-Basedow: diagnóstico durante gestación

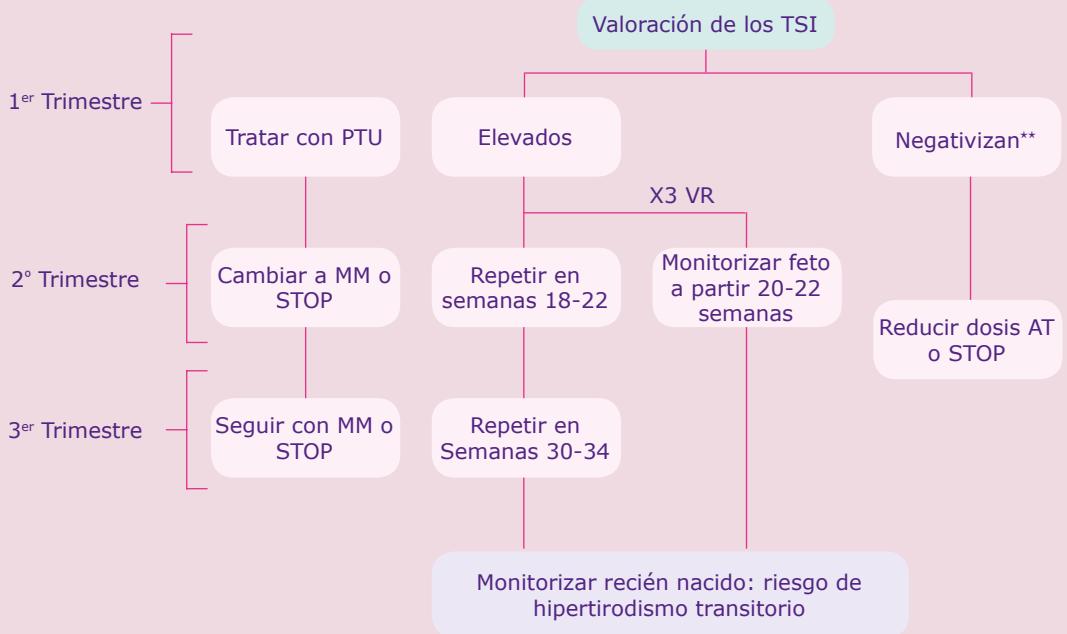


Figura 1. Enfermedad de Graves-Basedow: diagnóstico pregestación y diagnóstico durante gestación.

* Siempre dosis mínimas. Objetivo de T₄ en límite superior de los VR.

** En cualquier fase de la gestación.

Tabla 1. Defectos al nacer relacionados con los antitiroideos.

	Propiltiouracilo	Metimazol
<i>Possibles complicaciones en el feto</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Quistes en el cuello (preauricular y seno braquial) • Anormalidades en varones a en senos preauriculares o quistes e hidronefrosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia cutis • Fascies dismórfica • Atresia de coanas • Atresia de esófago • Umbilicocеле • Alteraciones en el aparato urinario • Defectos del septo ventricular

Cuando la clínica es muy manifiesta se puede tratar con betabloqueantes como el propranolol (10-40 mg/8 h) o metoprolol (25-50 mg/8-12 h), que han demostrado ser seguras utilizadas durante cortos períodos. Debe evitarse el atenolol por mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal.

La cirugía es una opción que se puede indicar solo en los casos de alergia o no respuesta a los AT. La cirugía debe prepararse con betabloqueantes y dosis elevadas de yodo (50-100 mg/día). Si es necesaria se recomienda hacia el final del segundo trimestre (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).

GESTACIÓN Y TSI

La determinación de TSI en una gestante con EG es preceptiva. También cuando hay historia de EG tratada con ^{131}I , aun siendo eutiroidea (con o sin tratamiento sustitutivo). También en las mujeres tiroidectomizadas, aunque, en general, los TSI suelen descender más rápidamente (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

La EG supone un riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal de entre el 1 y 5%. El riesgo es mayor cuando la concentración de TSI es unas tres veces superior al VR en 2º y 3º trimestre. Cuando estos anticuerpos están elevados al inicio de la gestación, es preciso repetir su determinación hacia las semanas 18-22 (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**). Un hipertiroidismo no controlado y TSI elevados ($>5 \text{ UI/l o } x3$) en 2º o 3º trimestre predice un riesgo de hipertiroidismo neonatal con un 100% de sensibilidad y 43% de especificidad⁵. En estos casos debe realizarse una monitorización ecográfica del feto a partir de la semana 20 y cada 4-6 semanas (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

evidencia moderada). Cuando al inicio de la gestación los TSI son indetectables o bajos no es necesario repetir su determinación (**ATA 2017: Recomendación débil, Calidad de evidencia moderada**). El hipertiroidismo neonatal por TSI se puede prolongar hasta los 2-3 meses.

HIPERTIROIDISMO GESTACIONAL TRANSITORIO

Una vez descartada la EG u otras causas de hipertiroidismo, el manejo dependerá de la clínica. El tratamiento con AT está contraindicado, considerándose únicamente el uso de betabloqueantes. La situación extrema del HGT es la hiperemesis gravídica. En estos casos, para la hidratación y el tratamiento antiemético, se recomienda el ingreso hospitalario (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

HIPERTIROIDISMO EN EL POSTPARTO/ DURANTE LA LACTANCIA

En el postparto existe una cierta reactivación de la actividad autoinmune, por lo que la incidencia de nuevos casos de EG llega a triplicarse. De este modo se incrementa el riesgo de recidiva de esta enfermedad, cuando se había logrado una remisión con AT. Además del hipertiroidismo por EG, la tiroiditis postparto (TPP) también es una causa frecuente.

En el caso del hipotiroidismo no tratado puede reducirse la producción de leche, pero no está claro que pueda suceder en el hipertiroidismo. En otro sentido, se ha comprobado que la tiroxina materna pasa a la leche, pero en cantidades mínimas, que apenas alcanza el 1% de las necesidades de tiroxina del lactante.

Enfermedad de Graves en el postparto

Se ha debatido ampliamente si la mujer con EG, en tratamiento con AT, puede o no amamantar. Se ha demostrado que estos fármacos pueden pasar a la leche materna, pero en cantidades muy limitadas. En el caso del PTU, su paso a la leche materna no sería superior al 0,08%, así un tratamiento con 200 mg/día pasarían 0,46 mg/día⁶. El MTZ tiene una capacidad de paso superior al PTU, entre 0,1-0,2%, pero un tratamiento con 40 mg/día pasarían no más de 0,08 mg/día⁷. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con PTU o MTZ, en mujeres lactantes, no se ha asociado a ninguna alteración en la función tiroidea ni mental de los hijos⁸. La ATA recomienda que siempre se empleen las dosis mínimas y que como máximo la dosis de MTZ no sea superior a

20 mg/día y la de PTU de 450 mg/día (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**). No hay ninguna recomendación explícita para realizar controles de función tiroidea en los lactantes, fuera del control habitual del crecimiento y desarrollo. Por el riesgo de toxicidad hepática del PTU, se aconseja priorizar el uso del MTZ.

Cuando la clínica es muy pronunciada, se pueden utilizar betabloqueantes, propanolol o metoprolol a dosis mínimas, que, aun pasando a la leche materna, lo hacen en cantidades mínimas (**ATA 2017: Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**). Debe evitarse el atenolol que se acumula más fácilmente en la leche materna. El tratamiento con ¹³¹I está contraindicado durante la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017 Mar;27(3):315–89.
2. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2017 Oct;13(10):610–22.
3. Fetene DM, Betts KS, Alati R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2017 Nov;177(5):R261–73.
4. Andersen SL, Olsen J, Wu C Sen, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Nov;98(11):4373–81.
5. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014 Oct;171(4):451–60.
6. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. *Lancet* 1980 Apr 5;1(8171):736–7.
7. Johansen K, Andersen AN, Kampmann JP, Mølholm Hansen JM, Mortensen HB. Excretion of methimazole in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1982 Oct;23(4):339–41.
8. Azizi F, Khoshnati M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Sep;85(9):3233–8.

Tiroiditis postparto

F. Tortosa Henzi

DEFINICIÓN

La tiroiditis postparto (TPP) es una disfunción tiroidea, excluyendo a la enfermedad de Graves-Ba-sedow (EGB), que acontece durante el año siguiente al parto en una mujer eutiroidea previamente al embarazo¹. Es una enfermedad inflamatoria autoin-mune cuya forma clásica de presentación se caracte-riiza por una fase de hipertiroidismo transitorio seguido de un hipotiroidismo y restablecimiento del eutiroidismo durante el año siguiente al par-to, aborto o interrupción de la gestación². El curso clínico de la TPP puede variar considerablemente, presentándose un cuarto de los casos como la forma clásica, otro cuarto como un hipertiroidismo ais-lado que se inicia a los 2-6 meses del parto y que se autolimita espontáneamente y la mitad restante como un hipotiroidismo típico de inicio a los 3-12 meses del parto³. Del 10 al 20% de los casos pasan a ser permanentes, persistiendo hipotiroides hasta un 50% al finalizar el año tras el parto⁴.

ETIOLOGÍA

Se considera que la TPP es una variedad de tiroiditis silente (TS) que acontece en el postparto y que re-fleja la respuesta del sistema inmunitario a la inmu-nosupresión relativa que acontece durante la ges-tació. La TPP es una enfermedad autoinmune con anticuerpos anti-tirotíroxina y anti-microsomales positivos, anomalías linfocitarias, activación del complemento, elevación de IgG1, aumento de la actividad celular NK y haplotipos MHC específicos. Las mujeres con anticuerpos antitiroides positivos en el primer trimestre de la gestación tienen mayor riesgo de desarrollar una TPP, siendo mayor el ries-go cuanto mayor sea el título de anticuerpos.

La inflamación tisular ocasionada por la agresión inmunológica activa la proteólisis y la destrucción de folículos tiroideos, resultando una liberación incontrolada de hormonas tiroideas (T_4 y T_3) a la circulación y un hipertiroidismo consecuente que persists hasta que se agotan los depósitos, pues la síntesis hormonal se detiene, no solo por la destrucción de los folículos tiroideos, si no también, por la inhibición de la tirotropina (TSH) a causa de las altas concentraciones de T_4 y T_3 . Al cesar la infla-mación se inicia la regeneración de los folículos y la síntesis hormonal que se corresponde con la fase de hipotiroidismo y elevación de la TSH hasta que la secreción hormonal se normaliza y se restaura el eutiroidismo (Figura 1).

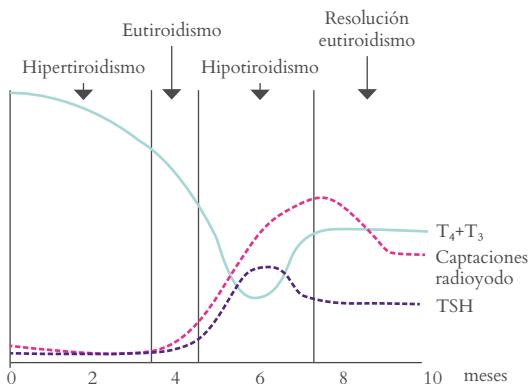


Figura 1. Curso típico de la tiroiditis postparto, silente o subaguda.

PREVALENCIA

La prevalencia de la TPP es del 5%, siendo de 3 a 4 veces más frecuente en mujeres con diabetes mellitus tipo 1, hepatitis crónica vírica un 25% más frecuente, un 14% en casos de lupus eritematoso sistémico, un 44% en casos con EGB previa y un 27% en mujeres con anticuerpos hipofisarios positivos. Las mujeres que han tenido una TPP tienen un 70% más de probabilidades de presentar TPP en los embarazos sucesivos.

DIAGNÓSTICO

La TPP es asintomática u oligosintomática por la leve extravasación de hormonas tiroideas que tiene lugar. Sin embargo, en estudios prospectivos sí se describe irritabilidad, pérdida de peso, intolerancia al calor, palpitaciones, temblor y fatiga durante la fase tóxica e intolerancia al frío, piel seca, parestesias, dificultad de concentración y fatiga durante la fase hipotiroidea que suele ser más sintomática que la fase tóxica, especialmente aquellos casos con anticuerpos antitiroideos positivos. No hay datos consistentes que indiquen que la TPP se asocie con depresión o que agrave la depresión postparto. No obstante, si es aconsejable valorar la función tiroidea en aquellas pacientes con depresión o depresión postparto (*Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja*).

Exploraciones complementarias

La TPP cursa con elevación de las concentraciones de tiroxina libre (T_4L) y de T_3 libre (T_3L) con valores bajos o suprimidos de TSH en la fase de hipertiroidismo, que va desde el hipertiroidismo subclínico a un hipertiroidismo manifiesto. En la fase de hipotiroidismo, la T_4L es baja o normal y la TSH elevada, según sea un hipotiroidismo manifiesto o un hipotiroidismo subclínico, respectivamente. Los anticuerpos antimicrosómicos suelen estar elevados en el 60-85% de las mujeres con TPP, siendo más altos durante la fase de hipotiroidismo. Otros parámetros de laboratorio suelen ser normales, o bien, pueden mostrar una ligera elevación de la velocidad de sedimentación globular y/o de la proteína C reactiva.

La ecografía muestra heterogenicidad con volumen glandular conservado, el eco-Doppler descenso de la vascularización o normalidad y el aspirado con aguja fina (PAAF) muestra una citología con linfocitos, células foliculares y coloide. No está indicada la realización de una PAAF en una TPP, a menos que haya

un nódulo tiroideo asociado. Durante la fase de hipertiroidismo de la TPP, la captación de yodo es baja, inferior al 1%, estando contraindicada la realización de pruebas que requieran la administración de yodo o tecnecio radiactivo durante la lactancia.

El diagnóstico de la TPP se basa en la clínica y en la determinación hormonal de TSH y de T_4L . No es necesaria la determinación sistemática de hormonas tiroideas en el periodo postparto en mujeres sin síntomas. No obstante, sería deseable a los 3 y 6 meses tras el parto en aquellas mujeres con riesgo de padecer una TPP como son: mujeres con diabetes mellitus tipo 1, antecedentes de TPP en embarazos previos y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (acTPOs) elevados antes del embarazo. Así mismo, sería deseable la determinación de hormonas tiroideas en mujeres con depresión y depresión postparto al ser el hipotiroidismo una causa de depresión reversible y tratable fácilmente (*Recomendación fuerte, Calidad de evidencia baja*). Si la TSH está baja se debería determinar también la T_3L . La detección de un hipotiroidismo en el periodo postparto requiere la determinación de anticuerpos antitiroideos para confirmar que se trata de una TPP y predecir el curso de la tiroïditis. La curación espontánea en semanas o meses también sirve para confirmar el diagnóstico de TPP.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer entre la fase tóxica de una TPP o una EGB que se inicia en el postparto. El momento del inicio, la gravedad de los síntomas y el patrón hormonal pueden apuntar a una u otra etiología. Así, el inicio del hipertiroidismo durante los 3 meses posteriores al parto sugiere una TPP mientras que si es tras 6 meses o más sugiere una EGB. Las diferencias clínicas y bioquímicas entre estas dos entidades radican en la gravedad de los síntomas, siendo más ligeros en la TPP y en los valores hormonales más discretos, el aumento glandular mínimo y el exoftalmo ausente en la TPP. Por el contrario, en la EGB el hipertiroidismo es más sintomático, el volumen glandular mayor y puede presentar oftalmopatía y mixedema pretibial.

En la EGB, las concentraciones hormonales son mayores. La T_3 está especialmente elevada comparativamente con la T_4L , siendo contrario a lo que pasa en la TPP. Los anticuerpos contra el receptor de la TSH (TSI) se hallan típicamente elevados en la EGB y no en la TPP y la captación de yodo radiactivo, disminuida en la TPP y aumentada en la EGB, se puede llevar

a cabo, si no existe contraindicación. No obstante, en algunos casos el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades puede ser difícil (**Tabla 1**). La determinación de TSH y de LT₄ y T₃ tras 3 o 4 semanas puede ser crucial para el diagnóstico, pues si mejoran indican una TPP y si persisten o empeoran una EGB. Una gammagrafía está contraindicada en una gestante y en una mujer en periodo de lactancia. Una ecografía con Doppler puede ser también de utilidad para diferenciar ambas entidades si la vascularización está aumentada (EGB) o disminuida (TPP).

Cribado

La frecuencia de la TPP plantea si es necesario realizar un cribado para su diagnóstico, que se podría llevar a cabo con una simple evaluación clínica o bien, con una determinación de TSH en el postparto⁵. La determinación de anticuerpos antiperoxidasa se podrían determinar al principio de la gestación o justo tras el parto. Títulos elevados de anticuerpos predicen el desarrollo de una TPP y valores bajos la hacen improbable. Según la Sociedad Americana de Endocrinología⁶, actualmente, no existe suficiente evidencia para recomendar el cribado de la TPP en el postparto, pero sería conveniente determinar la TSH a los 3 y 6 meses postparto en mujeres de alto riesgo para desarrollar una TPP (anticuerpos antiperoxidasa positivos, diabetes mellitus tipo 1 y episodios previos de TPP). Ante una TSH anormal se debería repetir en una o dos semanas otra TSH con LT₄ y LT₃.

PREVENCIÓN

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para prevenir la TPP en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa positivos. La administración de tiroxina o yodo no previenen la tiroiditis postparto^{7,8} (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).

mendación fuerte, Calidad de evidencia alta). Por el contrario, la administración de 200 µg al día de selenio iniciado el primer trimestre de gestación podría disminuir la inflamación en gestantes con hipotiroidismo autoinmune, reduciendo el riesgo de padecer una TPP⁹.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado se basa en estudios observacionales y en la experiencia clínica y que recomienda la Sociedad Americana de Endocrinología⁶ y la American Thyroid Association (ATA) en sus guías clínicas del 2017¹⁰.

La mayoría de mujeres con TPP no requieren tratamiento durante la fase de hipertiroidismo ni durante la fase de hipotiroidismo pero si requieren un seguimiento cada 4 a 8 semanas de niveles de TSH, T₄L y T₃L.

Aquellas mujeres con síntomas de hipertiroidismo se pueden tratar con 40 a 120 mg/día de propranolol o 25 a 50 mg de atenolol o metoprolol hasta que normalicen las concentraciones de LT₃ y LT₄. En mujeres lactantes el propranolol es el fármaco de elección por su mayor fijación a las proteínas plasmáticas y menor paso a la leche materna comparado con los otros betabloqueadores (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**). Los antitiroideos y el tratamiento con radioyodo en la fase de hipertiroidismo no tienen ningún efecto, pues no hay síntesis hormonal (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**). El seguimiento tras la resolución de la fase tóxica de la TPP es con determinación de TSH a las 4-8 semanas (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**). Aquellas mujeres con síntomas de hipotiroidismo o niveles de TSH superiores a 10 mU/l requerirán tratamiento con levotiroxina de 25 a 100 µg/día hasta normalizar la TSH y seguimiento anual (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre tiroiditis postparto (TPP) y enfermedad de Graves-Basedow (EGB).

Clínica	TPP	EGB
Bocio	no	manifesto
Anti Tg/TPO	↑	↑↑↑
TSI	negativo	+
Captación yodo	baja	alta
Captación tecnecio	baja	alta
Doppler	normal o bajo	elevado

BIBLIOGRAFÍA

1. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1982; 306: 849-52.
2. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med.* 2010; 153: 194-9.
3. Stagnaro-Green A. Approach to the patient of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 334-42.
4. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 652-7.
5. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implication for screening. *Thyroid.* 2004; 14: 610-5.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543-65.
7. Kämpe O, Jansson R, Karlsson FA. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 1014-8.
8. Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3191-8.
9. 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.
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosio C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-89.

Cribado de disfunción tiroidea gestacional

I. Velasco López

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el crecimiento somático, la regulación metabólica y el neurodesarrollo. Hay evidencia creciente acerca de las consecuencias obstétricas y perinatales adversas de la disfunción tiroidea materna durante las primeras etapas del embarazo. Estos incluyen: pérdida precoz del embarazo, parto prematuro y cociente de inteligencia (CI) inferior en la descendencia.

En los últimos años hemos asistido a un creciente debate en la literatura científica sobre la necesidad de estudiar la función tiroidea durante la gestación de manera universal (en todas las gestantes) o selectiva (solo en pacientes consideradas de riesgo). En la actualidad, todas las sociedades científicas [American

Thyroid Association (ATA)¹; Endocrine Society², European Thyroid Association (ETA)³; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁴] recomiendan una estrategia de cribado selectivo en casos de alto riesgo (**Tabla 1**).

El conocimiento de la fisiología tiroidea durante la gestación y sus posibles implicaciones en el pronóstico reproductivo han ido haciendo más sólidos los argumentos a favor del cribado de función tiroidea en todas las mujeres embarazadas, independientemente de la existencia de antecedentes considerados de riesgo. Sin embargo, existen aspectos del estudio de hormonas tiroideas específicos de la gestación que deben ser tenidos en cuenta a la hora de implantar la determinación sistemática de hormonas tiroideas en el primer trimestre de gestación.

Tabla 1. Indicaciones de cribado de la función tiroidea en el embarazo.

Indicaciones de cribado de la función tiroidea en el embarazo
1. Historia de hipotiroidismo/hipertiroidismo o presencia de signos/síntomas de disfunción tiroidea
2. Positividad conocida de los anticuerpos antitiroideos o presencia de bocio
3. Antecedente de radiación de cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa
4. Edad >30 años
5. Diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes
6. Historia de muerte fetal, parto pretérmino o infertilidad
7. Antecedente de embarazo múltiple (≥ 2)
8. Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea
9. Obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
10. Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de un contraste radiológico yodado
11. Residir en un área conocida de deficiencia moderada o severa de yodo

CRITERIOS PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN CRIBADO UNIVERSAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció principios que debían cumplirse para la implantación de un cribado universal⁵. De este modo, el estudio de función tiroidea estará total o parcialmente justificado, dependiendo del tipo de disfunción tiroidea que se pretenda detectar y tratar. Mientras gran parte de los argumentos han sido ampliamente demostrados en el caso del hipotiroidismo clínico (HC) durante la gestación, el estado actual del conocimiento muestra aún evidencias insuficientes para recomendar la detección sistemática del hipotiroidismo subclínico (HSC) y, especialmente en el caso de la autoinmunidad tiroidea (AIT) o la hipotroxinemia materna aislada (Hipo-T₄).

- 1. La enfermedad tiene que ser un problema de salud importante.** Según las series estudiadas, entre un 5 y un 15% de mujeres en edad reproductiva presentan algún grado de disfunción tiroidea (desde hipotiroidismo clínico hasta autoinmunidad tiroidea positiva). La asociación de patología tiroidea y complicaciones obstétricas y perinatales (infertilidad, abortos, parto pretérmino) es evidente en el caso del HC, y muestra resultados variables para el HSC o la AIT.
- 2. Debe haber un tratamiento aceptado para aquellos pacientes en los que se identifique la enfermedad.** La eficacia de la levotiroxina para mejorar los resultados clínicos del embarazo en mujeres con hipotiroidismo clínico es evidente. En la actualidad, los 2 grandes ensayos clínicos de intervención con tiroxina en casos de HSC no han mostrado efectividad a la hora de mejorar el desarrollo cognitivo en la descendencia; sin embargo, el tratamiento con tiroxina parece reducir la incidencia de abortos en casos de HSC asociado a AIT en estudios controlados.
- 3. Hay que disponer de recursos para el diagnóstico y el tratamiento.** Aun cuando la determinación de hormonas tiroideas es una práctica habitual en los laboratorios clínicos, existen ciertos requisitos específicos que deben cumplirse para la correcta determinación en población gestante que se comentarán más adelante.
- 4. La enfermedad debe presentar una fase de latencia o sintomatología precoz detectable.** La disfunción tiroidea es, en gran medida, una patología silente ya que muchas pacientes son asintomáticas o presentan síntomas y signos inespecíficos (incluso en rangos de hipotiroidismo clínico). De hecho, uno de los argumentos más sólidos a favor del cribado universal sería la detección de casos de hipotiroidismo clínico que, de otro modo, quedarían sin tratamiento.
- 5. Hay que disponer de una prueba de cribado válida.** La determinación de hormonas y anticuerpos antitiroideos siguiendo las recomendaciones específicas propuestas por las actuales guías de práctica clínica, permite la correcta identificación de pacientes y facilita la toma de decisiones clínicas sobre posibles intervenciones terapéuticas con levotiroxina.
- 6. La prueba de cribado debe ser aceptada por la población.** El estudio de función tiroidea se realiza a partir de una muestra de sangre periférica, en entornos clínicos habituales. Su inclusión en los protocolos de seguimiento de la gestación, junto al resto de determinaciones analíticas no reviste problemas de aceptación.
- 7. La historia natural del problema de salud, desde la fase de latencia hasta la enfermedad manifiesta, tiene que ser conocida y comprendida.** El desarrollo de una base sólida de conocimiento sobre la fisiología tiroidea y las potenciales complicaciones obstétricas asociadas a la disfunción han contribuido sustancialmente a un estado de controversia sobre la universalización del cribado.
- 8. Debe existir acuerdo en cuanto al tratamiento de los pacientes.** Existe un consenso generalizado sobre el uso de levotiroxina como tratamiento de elección en los casos de hipofunción tiroidea. De igual modo, el abordaje terapéutico del hipertiroidismo durante la gestación está sólidamente establecido.
- 9. El coste del cribado (incluyendo el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes identificados) tiene que estar equilibrado con el coste de la atención sanitaria general dedicada al problema.** Varios estudios han demostrado que el análisis universal de la función tiroidea es coste-efectivo en comparación con

el estudio de grupos seleccionados de mujeres embarazadas⁶.

- 10. El cribado debe concebirse como un proceso continuado y no como un proyecto único que se lleva a cabo una sola vez.** El embarazo se considera una condición privilegiada para las acciones preventivas y una ventana para abordar algunas condiciones de salud a lo largo de la vida.

REQUISITOS ESPECÍFICOS DEL CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA GESTACIONAL

El estudio de la función tiroidea durante el primer trimestre de gestación presenta una serie de particularidades con respecto a la población no gestante, que han de ser consideradas detenidamente antes de su implementación en la práctica clínica habitual.

Rangos de referencia propios, adaptados a cada población

En 2011, la guía ATA⁷ recomendó, en ausencia de rangos de referencia específicos para cada población, la utilización de un punto de corte de 2,5 mU/l para la TSH en el primer trimestre y 3 mU/l en segundo y tercer trimestres.

Sin embargo, la aplicación de estos rangos importados desde la población gestante de EE. UU. a otros contextos geográficos dio lugar a un significativo aumento en las tasas de detección de disfunción tiroidea con el consiguiente riesgo de sobrediagnóstico y potencial riesgo de sobretratamiento.

En la versión actual de la guía ATA de 2017¹, estos hallazgos han sido tenidos en cuenta y se insiste en la necesidad de establecer rangos de TSH basados en cada población, definidos a partir de una muestra representativa de la población que incluya solamente a las mujeres gestantes sin enfermedad tiroidea conocida, con una ingesta óptima de yodo y anticuerpos antiperoxidasa (acTPO) negativos (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

Al mismo tiempo, la guía establece que cuando no estén disponibles rangos de referencia de TSH específicos para la gestación y propios para la población, el límite superior de la normalidad para la TSH

que puede usarse para el diagnóstico de hipotiroidismo estaría alrededor de 4,0 mU/l. En la mayoría de los métodos de inmunoensayo utilizados, este nuevo punto de corte representa una reducción de alrededor de 0,5 mU/l con respecto al *cut-off* empleado en población no gestante (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

Dinamismo de la función tiroidea

Las hormonas tiroideas están sujetas a un gran dinamismo a lo largo de la gestación, con objeto de hacer frente al incremento en las necesidades metabólicas tanto maternas como fetales. De este modo, se recomienda el establecimiento de rangos de referencia específicos para cada trimestre (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

La elevación progresiva en los niveles de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y su acción TSH-like en la primera mitad del embarazo, actúan como factores determinantes para la correcta interpretación de los test de función tiroidea. De hecho, la correlación negativa entre los niveles de TSH y β -hCG está sujeta a ciertos condicionantes como la gemelaridad (con títulos más altos de β -hCG), la obesidad o el tabaquismo.

Al mismo tiempo, estudios recientes han puesto de manifiesto la variabilidad de las concentraciones de hormonas tiroideas incluso dentro del primer trimestre; de tal manera que, dependiendo de la edad gestacional en la que se realiza la determinación hormonal, los valores pueden ser considerados normales o patológicos (incluso en la misma gestante)⁸.

Métodos de determinación

Las concentraciones de hormonas tiroideas detectadas en plasma están, asimismo, condicionadas por el método de determinación empleado. De hecho, algunos trabajos han demostrado como la utilización de rangos de referencia de otros laboratorios, incluso dentro de la misma región, puede provocar errores en el diagnóstico de patología tiroidea en población gestante⁹.

Este aspecto es particularmente significativo en el caso de los métodos de determinación de tiroxina (T_4). Así, la precisión de la medición de T_4 libre mediante métodos indirectos de inmunoensayo está influída por el embarazo y también varía significativamente

dependiendo del fabricante. Por tanto, cuando se realizan mediciones en mujeres gestantes, se insiste en la necesidad de aplicar rangos de referencia específicos para cada método y para cada trimestre de gestación (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

En lugar de medir T₄ libre, la medición de T₄ total (con un rango de referencia ajustado para el embarazo), es un modo de estimación de la concentración de hormona altamente fiable durante la parte final de la gestación. Una estimación precisa de la concentración de T₄ libre puede obtenerse también mediante el cálculo del índice de tiroxina libre (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

Interpretación de resultados

La principal limitación a la hora de implantar un cribado efectivo de función tiroidea en el primer trimestre de gestación (independientemente de si se trata de un cribado universal o selectivo) es disponer de un circuito eficaz para la correcta interpretación de los test diagnósticos y la instauración de tratamientos pertinentes de manera precoz.

En este sentido, resulta esencial la implicación de los profesionales responsables del control de la mujer gestante; la colaboración conjunta entre analistas clínicos, obstetras y endocrinólogos para ofrecer un abordaje óptimo y el conocimiento por parte de dichos especialistas de las implicaciones de estrategias de identificación e intervención terapéutica óptimas.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

El estudio de la función tiroidea en población gestante está sujeto, como se ha visto, a numerosos condicionantes que limitan su efectividad.

A modo de resumen, la implantación de un cribado de función tiroidea en mujeres gestantes debe contar con una serie de características básicas:

- a) Incorporación de la disfunción tiroidea a los algoritmos de diagnóstico y tratamiento obstétricos. Los responsables del control de la mujer gestante deben conocer y saber interpretar la repercusión de cualquier alteración en la función tiroidea a lo largo de la gestación.
- b) Validación del método de determinación. Cada laboratorio, de cada centro concreto, debe asumir un esfuerzo a la hora de establecer unos rangos de referencia válidos que permitan una toma de decisiones clínicas precisa y responsable.
- c) Desarrollo de equipos multidisciplinares. Cualquier estrategia de cribado debe ser considerada, tal y como se ha comentado previamente, como un proceso continuado y no como un proyecto único que se lleva a cabo una sola vez. En este sentido, la identificación de patología tiroidea durante el embarazo debe complementarse con un seguimiento posterior tanto en la madre como en su descendencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3):315-389.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):2543-2565.
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):996-1005.
5. Wilson JMG, Jugner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
6. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3): 267.e1-7.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10):1081-125.
8. Murillo-Llorente M, Fajardo-Montañana C, Pérez-Bermejo M, Vila-Candel R, Gómez-Vela J, Velasco I. Intra-individual variability in TSH levels of healthy women during the first half of pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(6):288-294.
9. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, Faber J, Juul A, Larsen T, Precht DH. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2013 Dec 27;170(2):329-39.
10. Giacobbe AM, Grasso R, Triolo O, Tonni G, Granese R. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(5):995-1002.



ENFERMEDADES ORIGINADAS POR DEFICIENCIA DE YODO

- 13. Metabolismo del yodo. Evolución de la deficiencia de yodo en España**
- 14. Deficiencia de yodo en adultos**
- 15. Deficiencia de yodo en niños y gestantes**
- 16. Profilaxis y tratamiento de la deficiencia de yodo**

Metabolismo del yodo. Evolución de la deficiencia de yodo en España

J.J. Arrizabalaga Abasolo

INTRODUCCIÓN

El yodo es un nutriente esencial para las especies animales. Es un sustrato indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas (HT), a través de las cuales ejerce sus papeles biológicos más importantes y mejor conocidos. Las HT regulan la actividad de muchos genes involucrados en el crecimiento, el desarrollo, la diferenciación neural y el metabolismo y son fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) del feto y del niño pequeño.

En la **Tabla 1** se muestran las ingestas adecuadas de yodo establecidas para los individuos sanos por la Autoridad Europea de la Seguridad Alimentaria¹ y las ingestas de yodo recomendadas para los individuos sanos por el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los EE. UU.² y la Organización Mundial de la Salud³⁻⁴.

FUENTES ALIMENTARIAS DE YODO. DESTINO DEL YODO ALIMENTARIO

La principal fuente alimentaria de yodo en el mundo es la sal yodada (SY). La SY es la única fuente del oligoelemento en muchos países en vías de desarrollo. En un número creciente de países, la leche producida por vacas alimentadas con piensos enriquecidos con yodo y los derivados lácteos ricos en yodo constituyen también una fuente alimentaria muy importante del micronutriente. Otra fuente importante de yodo es el pan elaborado con SY. Determinadas algas que contienen concentraciones muy altas de yodo son la principal fuente alimentaria del oligoelemento en algunas regiones asiáticas.

Las dos principales fuentes alimentarias de yodo en España son la leche corriente de vaca y los lácteos ricos en yodo. La SY disponible en España es la de mayor concentración de yodo de Europa (un gramo

de SY contiene 60 µg de yodo). En cuanto a la leche se refiere, un vaso (200–250 ml) de leche corriente, producida en régimen de ganadería intensiva, en el que se suelen utilizar aditivos nutricionales a base de minerales, vitaminas y oligoelementos (incluido el yodo), contiene 50 µg de yodo.

El yodo contenido en los alimentos y en el agua se encuentra predominantemente en forma de yoduro (I⁻). La absorción del I⁻, que tiene lugar en el intestino delgado y es casi completa, está mediada por el co-transportador de sodio y yodo (*natrium-iodide symporter*, NIS), que se expresa en la superficie apical de los enterocitos. El yodo unido orgánicamente representa una pequeña parte del oligoelemento contenido en los alimentos y se absorbe peor, excretándose en parte con las heces. Una cantidad equivalente a casi el 10% del yodo ingerido se elimina diariamente por las heces.

En los seres humanos, la mayor parte del yodo se encuentra en la glándula tiroideas. Solo una pequeña proporción del oligoelemento se encuentra en el líquido extracelular, en el fondo común del I⁻, y este se recambia durante el día. El yodo llega al fondo común del I⁻ desde el intestino delgado tras ser absorbido en los enterocitos y sale del fondo común del I⁻ por dos vías: 1) por captación tiroidea; y 2) por eliminación a través de la orina.

En condiciones de ingesta estable del micronutriente y de necesidades estables del mismo, una cantidad equivalente a algo más del 90% del oligoelemento ingerido se elimina diariamente por la orina.

La glándula tiroideas de una persona adulta que realiza ingestas adecuadas de yodo contiene alrededor de 15 mg de yodo². Casi toda la cantidad de yodo del tiroides se encuentra incorporada a los residuos tiroílicos de la tiroglobulina (Tg), proteína que constituye la reserva fundamental del micronutriente para el organismo.

Tabla 1. Ingestas adecuadas e ingestas recomendadas de yodo para individuos sanos.

Organismo									
Autoridad Europea de la Seguridad Alimentaria, EFSA ¹			Instituto de Medicina de EE. UU., IOM ²			Organización Mundial de la Salud, OMS ³⁻⁴			
Segmento de la población	Edad (años)	Tipo de recomendación: AI* ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Segmento de la población	Edad (años)	Tipo de recomendación: RDA†//AI‡ ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Segmento de la población	Edad (años)	Tipo de recomendación: RNI§ ($\mu\text{g}/\text{día}$)	
Lactantes	0-0,5 0,6-1	---- 70	Lactantes	0-0,5 0,5-1	110‡ 130‡	Niños y niñas	0-5 6-12	90 120	
Niños y niñas	1-10	90		1-8	90†				
Adolescentes	11-14 15-17	120 130	Adolescentes			Adolescentes			
Hombres y mujeres	≥18	150	Hombres y mujeres	9-13 14-18 ≥19	120† 150† 150†	Hombres y mujeres	≥12	150	
Mujeres embarazadas	---	200	Mujeres embarazadas	≥14	220†	Mujeres embarazadas	---	250	
Madres lactantes	---	200	Madres lactantes	≥14	290†	Madres lactantes	---	250	

¹ European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Journal. 2014;12(5):3660, 57 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3660. ² Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001. p. 258-89. ³ World Health Organization, UNICEF, International Council for Control Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2007. ⁴ WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr. 2007;10(12A):1606-11.

(*) AI (*Adequate Intake*): Ingesta de yodo que se asocia con las menores prevalencias de bocio en la población escolar y que, en ausencia de información similar apropiada en otros segmentos de la población, también se ha utilizado como base para estimar, tras realizarse los ajustes oportunos, la ingesta adecuada del micro-nutriente para los lactantes, niños pequeños y personas adultas. En el caso de las mujeres embarazadas, el Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la la Autoridad Europea de la Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority, EFSA), partiendo del supuesto de la existencia de ingestas adecuadas de yodo antes de la concepción, llevó a cabo un abordaje factorial y tuvo también en cuenta las necesidades adicionales de yodo debidas al aumento de la producción materna de hormonas tiroideas y a la captación de yodo por la placenta y el feto, así como al contenido del oligoelemento en el líquido amniótico. Por último, para establecer la AI correspondiente a las madres que amamantan a sus hijos, el Panel tuvo también en cuenta las grandes cantidades del micronutriente (10-20 mg de yodo) que hay disponibles en el tiroides cuando se realizan ingestas adecuadas del oligoelemento antes del embarazo y que las reservas tiroideas de yodo se recuperan espontáneamente 6-10 meses después del parto.

(†) RDA (*Recommended Dietary Allowance*): Cantidad dietética recomendada (cantidad media de ingesta diaria de un nutriente que resulta suficiente para cubrir las necesidades del 97-98% de los individuos sanos en una etapa determinada de su vida según el sexo). Para establecer las RDAs de yodo para los distintos grupos de población, el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los EE. UU. partió de las EAR (Estimated Average Requirements), definidas como la ingesta diaria de yodo que resulta necesaria para cubrir las necesidades de la mitad de los individuos sanos de cada colectivo, teniendo en cuenta su edad, sexo y situación fisiológica. Las RDAs de yodo se definen como las EARs más el doble del coeficiente de variación de la EAR (2 x 20%). Aplicaciones: Las RDAs se utilizan como objetivo nutricional (ingesta a alcanzar) en los individuos (si la ingesta habitual de un nutriente alcanza cantidades iguales o superiores a las de la RDA, la probabilidad de tener insuficiencia del nutriente a escala individual es muy baja [$<0,02-0,03$]). Las RDAs no deben utilizarse para evaluar ingestas de nutrientes en colectividades, en las que, para dicho fin, se deberán utilizar las EARs. Las EARs se utilizan a escala individual para evaluar la probabilidad de que la ingesta habitual de un nutriente resulte insuficiente, mientras que en las colectividades sirven para estimar la prevalencia de ingesta insuficiente del nutriente.

(‡) En el caso de los lactantes, las cantidades no corresponden a RDA de yodo si no a AI de yodo o cantidad adecuada de yodo. La AI es la cantidad de ingesta obtenida a partir de la evaluación de la situación nutricional de yodo de las poblaciones sanas de lactantes. Las AIs se utilizan cuando no existe suficiente evidencia científica para deducir la necesidad media de un nutriente, esto es, cuando no se conoce suficientemente la cantidad de ingesta de un nutriente que cubre las necesidades de la mitad de los individuos sanos, según edad y sexo. En el caso de los lactantes sanos, las AIs de yodo expresan la ingesta media del micronutriente. Aplicación en los individuos: al igual que las RDAs, las AIs pueden utilizarse como objetivo de ingesta de yodo para los individuos del colectivo correspondiente (en nuestro caso, los lactantes de 0 a 1 año de edad).

(§) RNI (*Recommended Nutrient Intake*): Cantidad de yodo que se estima que cubre las necesidades del nutriente de prácticamente todas las personas sanas (98%), según edad y sexo. Según la Organización Mundial de la Salud, las RNIs de yodo son conceptualmente semejantes a las RDAs, aunque su obtención no se ha realizado de forma tan metódica y transparente como las de las RDAs elaboradas por el Consejo de Alimentación y Nutrición del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los EE. UU. La OMS no suele ofrecer los valores de las EAR, aunque éstas pueden estimarse dividiendo el valor de la RNI por un factor de conversión específico para cada nutriente, factor que en el caso del yodo es 1,4. Aplicaciones: Las mismas que las de las RDAs y EARs del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los EE. UU.

METABOLISMO DEL YODO. SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroideas juega un papel central en el metabolismo del yodo. El yodo supone el 59% del peso de la T₃ (3,5,3'-triyodo-L-tironina) y el 65% en el caso de la T₄ (3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina o L-tiroxina).

El principal regulador de la función tiroidea es la tirotropina u hormona estimuladora del tiroides (TSH). La TSH estimula todos los pasos de la síntesis y de la liberación de las HT. Pero, además de la TSH, la concentración de I⁻ intratiroideo regula también, y lo hace de forma independiente a la acción de la TSH, algunos de los pasos de la síntesis de las HT⁵⁻⁷.

En el **Anexo 1** se muestra el esquema de una célula folicular del tiroides y se describen los procesos involucrados en la captación y el transporte intracelular de I⁻, así como en la síntesis, almacenamiento y liberación de las HT.

La vía principal del metabolismo de la T₄ es la monodesyodación del átomo de yodo de la posición 5' de su anillo externo, una reacción catalizada por las desyodasas D1 y, en menor grado, por las desyodasas D2, y cuyo resultado es la formación de T₃, que es la hormona tiroidea activa. La desyodasa D3 cataliza la desyodación del anillo interno de las yodotironinas, un proceso que, por una parte, impide la activación de la T₄ al transformarla en T₃ inversa y, por otra, inactiva la T₃⁵⁻⁶. El I⁻ liberado en los procesos de desyodación de las HT pasa al fondo común del I⁻, desde donde puede ser aclarado por el tiroides y por los riñones.

TRASTORNOS CAUSADOS POR DEFICIENCIA DE YODO. ESTADO DE NUTRICIÓN DE YODO EN EL MUNDO

Como consecuencia de fenómenos ocurridos en la corteza terrestre a lo largo de la evolución geológica, los terrenos de extensas áreas geográficas del planeta son pobres en yodo soluble y los seres humanos y los animales de esos lugares han venido realizando secularmente ingestas insuficientes del micronutriente.

En los seres humanos, la deficiencia de yodo (DY) puede producir un amplio espectro de efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo y sobre la salud denominados en su conjunto *trastornos causa-*

*dos por deficiencia de yodo (TDY)*⁸. La consecuencia más visible y conocida de la DY es el bocio, pero los efectos más graves y dramáticos tienen lugar sobre el SNC durante su desarrollo, pudiéndose producir daños irreversibles que se manifiestan como trastornos psicomotores de gravedad variable, desde deficiencias neurológicas y cognitivas sútiles hasta la situación más extrema, el cretinismo y, entre ambos, diferentes grados de déficit en las capacidades motrices y de aprendizaje y en la audición. En la **Tabla 2** se muestran los efectos adversos que puede causar la DY en las diferentes etapas de la vida.

Los TDY han constituido un enorme problema de salud pública a escala mundial y en las zonas cuyos terrenos son extremadamente pobres en yodo soluble han sido un obstáculo muy importante para el desarrollo económico y social. Hace 25 años había al menos 118 países afectados por TDY y, al menos, 11,2 millones de personas padecían cretinismo (y se desconocía la situación en los países restantes).

Los TDY son prevenibles y controlables. El método de yodación recomendado por la OMS para la eliminación de la DY y la prevención y el control de los TDY en las zonas afectadas es la fortificación de la sal con yodo³. La SY permite aportar diariamente cantidades relativamente constantes de yodo adicional a la población. La estrategia recomendada a escala mundial por la OMS y otros organismos internacionales es la yodación universal de la sal (*Universal Salt Iodization, USI*), esto es, la yodación de toda la sal destinada al consumo humano y al consumo animal. Uno de los requisitos para la plena efectividad de la USI es que el consumo de SY debe extenderse a virtualmente toda la población de las áreas geográficas en las que existe DY. El objetivo propuesto por la OMS a través de la USI es que más del 90% de las familias de las zonas afectadas tenga acceso permanente a sal adecuadamente yodada³⁻⁴.

Gracias a la sensibilización producida en el ámbito internacional por las acciones emprendidas fundamentalmente por la OMS, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (United Nations Children's Fund, UNICEF) y la Red Global del Yodo (Iodine Global Network, IGN [anteriormente, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD]), muchos países han ido adoptando medidas de profilaxis con SY y en la actualidad, el 70% de las familias tiene acceso a la SY en el mundo, lo que supone un enorme progreso si se tiene en cuenta que únicamente el 10% de las familias lo

Tabla 2. Trastornos causados por la deficiencia de yodo en las distintas etapas de la vida.

Población	Consecuencias sobre la salud
Feto	<p>Incremento de la frecuencia de abortos</p> <p>Incremento de la mortalidad y de la morbilidad</p> <p>Anomalías congénitas</p> <p>Deficiencias psicomotoras, con manifestaciones clínicas postnatales</p> <p>Cretinismo neurológico, con manifestaciones clínicas postnatales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deficiencia mental • sordomudez • diplojía espástica • estrabismo <p>Cretinismo mixedematoso, con manifestaciones clínicas postnatales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotiroidismo • deficiencia mental • enanismo
Neonato	<p>Incremento de la mortalidad</p> <p>Bocio</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Disminución de las funciones mentales</p>
Niño y adolescente	<p>Bocio nodular y complicaciones mecánicas del bocio nodular</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Disminución de las funciones mentales</p> <p>Hipertiroidismo inducido por yodo[†]</p> <p>En las mujeres en edad de procrear, reducción de la fertilidad, y en las gestantes, mayor riesgo de pérdida fetal</p>
Adulto	<p>Bocio nodular y complicaciones mecánicas del bocio nodular</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Disminución de las funciones mentales</p> <p>Hipertiroidismo inducido por yodo[†]</p> <p>En las mujeres en edad de procrear, reducción de la fertilidad, y en las gestantes, mayor riesgo de pérdida fetal</p>
Toda la población	Mayor exposición tiroidea a las radiaciones ionizantes de los isótopos radiactivos de yodo producidos en los procesos de fisión nuclear [‡]

[†] El hipertiroidismo inducido por yodo (incluso por cantidades fisiológicas del micronutriente) en las personas adultas que tienen bocio nodular producido por deficiencia nutricional crónica previa de dicho oligoelemento también se incluye entre los trastornos causados por deficiencia de yodo, porque la deficiencia de yodo constituye la causa más frecuente de bocio nodular y el bocio nodular es la causa más frecuente de hipertiroidismo en las áreas geográficas en las que existe bocio endémico.

[‡] Uno de los mecanismos que pone en marcha el organismo en las situaciones de deficiencia de yodo va dirigido a aumentar la captación del micronutriente por las células foliculares de la glándula tiroideas con el fin de poder producir cantidades suficientes de hormonas tiroideas. En esas circunstancias de mayor avidez tiroidea por el yodo también aumenta su capacidad de captar los isótopos radiactivos de yodo liberados en incidentes atómicos o en accidentes en centrales nucleares.

Adaptado de Hetzel BS. *Lancet*. 1983;ii:1126-9.

tenía al comienzo de la década de los 90 del siglo pasado. En el registro de la IGN correspondiente al estado de nutrición de yodo de la población general en el mundo en 2017, no se dispone de información al respecto de 55 estados, en 112 es adecuado, en 20 existe DY (de los que 3 son estados europeos [Finlandia, Italia y Liechtenstein]) y en 11 hay exceso de yodo (en la mayoría de ellos debido a concentraciones excesivas de yodo en la SY).

EVOLUCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE YODO EN ESPAÑA

El informe “El bocio en España y sus condiciones patogénicas”, presentado por el doctor Gregorio Marañón en 1927, fue el primero en el que se hizo una aproximación a los TDY en extensas áreas geográficas del ámbito estatal. No se basó en encuestas epidemiológicas sino que la información fue obtenida a lo largo de 10 años por los doctores Marañón y José Goyanes a partir de las publicaciones biomédicas sobre estudios locales disponibles al respecto y durante las visitas que realizaron, en su calidad de miembros de la Comisión encargada por la Inspección General de Sanidad para el estudio del bocio y el cretinismo en España, a la multitud de zonas en las que se había observado anteriormente la existencia de casos abundantes de bocio, así como mediante contactos personales y epistolares con médicos de los lugares que visitaron. Las zonas visitadas estaban distribuidas por Andalucía, Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra y País Vasco. En el Informe se indica que “Hay bocio en toda la Península” y que hay “focos graves bocio-cretinicos”, caracterizados por prevalencias muy elevadas de bocio y la presencia de cretinismo endémico en zonas de Cataluña, Asturias, Galicia, León, Ávila y el más importante, el foco de Las Hurdes, en Cáceres. Se indica, asimismo, que en muchas de las zonas visitadas se tenía la impresión de que la prevalencia de bocio tendía a disminuir con el tiempo.

La introducción de la profilaxis mediante SY para la prevención y control de los TDY tuvo lugar en la primera mitad de la década de los años veinte del siglo pasado en Suiza y EE. UU., pero no fue ensayada en España hasta la década de los años cincuenta, cuando los doctores Eduardo Ortiz de Landázuri, Francisco Escobar del Rey y Gabriela Morreale, al no disponerse todavía de SY en España, impulsaron su elaboración

en la Facultad de Medicina de Granada y la utilizaron con éxito en el área endémica de La Alpujarra, Granada. Desde entonces pasarían nada menos que 30 años hasta la publicación del Real Decreto 1424/1983, mediante el que se aprobaba la Reglamentación Técnico-Sanitaria que regulaba la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles y en la que se establecía que el contenido de yodo de la SY debía ser de 60 mg de yodo por kilogramo de sal, admitiéndose una tolerancia de $\pm 15\%$.

La mejoría progresiva en las vías de comunicación tuvo como consecuencia la diversificación de la procedencia de los alimentos y una mayor disponibilidad de SY en las áreas geográficas afectadas por la DY. Díaz Cadórñiga, Delgado Álvarez et al. analizaron la información recogida en el gran volumen de publicaciones sobre el estado de nutrición de yodo que se habían llevado a cabo en España desde 1981 hasta 2002 en niños y en mujeres embarazadas de Andalucía, Aragón, Asturias, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra y País Vasco. Las concentraciones urinarias de yodo (CUY) halladas en los estudios que se llevaron a cabo entre 1993 y 2002 en niños, correspondían a ingestas adecuadas del micronutriente, en fuerte contraste con la DY prácticamente generalizada que habían puesto de manifiesto los estudios epidemiológicos realizados entre 1981 y 1992. Las conclusiones de los autores con respecto a las mujeres embarazadas fueron que, en general, estaban en situación de DY y que durante la gestación y la lactancia debían ser suplementadas con preparados farmacológicos yodados.

Una parte importante del aumento que se produjo en la ingesta de yodo en la población infantil se debió al incremento producido en la concentración de yodo en la leche de vaca como consecuencia de la instauración progresiva de medidas de profilaxis con yodo en el ganado vacuno. En un estudio llevado a cabo por Millón y colaboradores a lo largo de 1997 y 1998 en escolares de La Axarquía, Málaga¹⁰, el único grupo de alimentos que se asoció con la CUY fue el constituido por los lácteos (leche, yogur y batidos), y lo hizo de manera lineal y de forma dependiente de la cantidad ingerida. La concentración de yodo en la leche de vaca fue estudiada en 2008 por dos grupos de trabajo, el de Federico Soriguer Escofet¹¹ y el del autor de estas líneas¹², hallándose un contenido medio del oligoelemento (y desviación estándar) de 259 (58) $\mu\text{g/l}$ y 197,6 (58,1) $\mu\text{g/l}$, respectivamente.

Los estudios epidemiológicos más recientes llevados a cabo en el ámbito estatal y en el autonómico han puesto de manifiesto que el estado de nutrición con respecto al yodo es normal tanto en la población infantil como en la población adulta. El doctor Federico Soriguer Escofet coordinó, en el marco del Estudio Di@bet.es, una investigación dirigida a conocer el estado de nutrición de yodo de la población adulta española¹³. El porcentaje de utilización de SY en el domicilio fue 43,9% y el estado de nutrición de yodo fue adecuado, tanto en los que utilizaban SY en sus domicilios como en los que no lo hacían. La probabilidad de tener una CUY mayor de 100 µg/L se asoció con la utilización de SY en el domicilio y con el consumo de leche al menos una vez al día. Por su parte, Vila Ballester, dirigió el Estudio Tirokid sobre estado de nutrición de yodo y función tiroidea en población infantil española¹⁴. El porcentaje de utilización de SY en el domicilio fue 69,8% y el estado de nutrición de yodo fue adecuado, tanto en los que utilizaban SY en sus domicilios como en los que consumieron sal sin fortificar con yodo. La utilización de SY en el domicilio y el consumo de 2 o más vasos de leche se asociaron con CUYs significativamente mayores.

En los últimos años se ha prestado mucha atención al estado de nutrición de yodo durante la gestación y la lactancia materna por tratarse de situaciones fisiológicas en las que la ingesta adecuada del micronutriente resulta crucial para el desarrollo normal del SNC del feto y del lactante. Donnay Candil y colaboradores¹⁵, del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, revisaron la información disponible en España hasta finales de 2012 y concluyeron que, de acuerdo con los criterios de la OMS al respecto, la mayoría de las mujeres se encuentran en yododeficiencia durante la gestación y la lactancia y que las mujeres embarazadas, las que amamantan a sus hijos y las que planifican su gestación deberían recibir suplementos de yodo. Estos aspectos se discuten de forma detallada en otras partes de este Manual, pero aquí van a comentarse, por su importancia, los resultados observados en dos estudios más recientes en relación con la influencia que tiene el consumo habitual de SY antes de la concepción sobre el estado de nutrición de yodo en las primeras semanas de la gestación. En el primero de ellos, llevado a cabo en Jaén, Santiago Fernández y colaboradores observaron que la CUY en el primer trimestre del embarazo fue significativamente mayor en las gestantes que consumieron SY desde al menos 1 año antes del embarazo

que la de las que no lo hicieron, 173,7 (81,8) µg/l frente a 113,8 (79,6) µg/l¹⁶. Y en el segundo estudio, publicado en 2014, el doctor Edelmiro Menéndez Torre y colaboradores observaron que la mediana de la CUY de las gestantes del área de Oviedo que no tomaban suplementos con yodo pero consumían SY desde al menos 1 año antes del embarazo era significativamente mayor que la de las que no utilizaban SY de forma habitual, 190 µg/l frente a 121 µg/l, sin que, por otra parte, hubiera diferencias en el consumo de raciones de productos lácteos entre ellas¹⁷.

Con respecto al futuro, se necesita sensibilizar a las autoridades sanitarias y conseguir su compromiso e implicación en las áreas de su responsabilidad que son decisivas para el éxito en la consecución y el mantenimiento de un estado de nutrición de yodo adecuado en todos los segmentos de la población, como:

- La monitorización del estado de nutrición de yodo de los colectivos en los que resulta más crítica la ingesta adecuada del micronutriente (en niños y adolescentes y, especialmente, en mujeres en edad fértil, mujeres gestantes y madres lactantes), con el fin de poder tomar en tiempos razonables las medidas correctoras pertinentes en caso de que fuesen necesarias. Para ello, las autoridades responsables de la Salud Pública deberían disponer de Programas para la prevención y el control de los TDY, con sistemas de vigilancia que permitan no solo detectar las ingestas inadecuadas de yodo en un colectivo determinado, sean insuficientes o excesivas, si no también orientar hacia las causas de las mismas.
- La monitorización del contenido del micronutriente en las fuentes alimentarias más determinantes del estado de nutrición de yodo, como la SY, el pan elaborado con SY y la leche de vaca.
- El abordaje del reto que supone el uso voluntario de la SY y los limitados porcentajes de su utilización en las viviendas. El objetivo es conseguir que virtualmente todas las mujeres en edad de procrear y todas las mujeres gestantes y madres lactantes consuman, con moderación, SY en lugar de sal sin fortificar con yodo. El carácter voluntario del consumo de la SY en España obliga a contar con el compromiso político de las autoridades sanitarias para la realización de campañas de tipo informativo y de educación para la salud mantenidas en el tiempo en las que se promueva la utilización de SY por los colectivos para los que es crítico un estado de nutrición de yodo adecuado.

SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DE T₃ Y T₄⁵⁻⁷

La síntesis, el almacenamiento y la liberación de las hormonas tiroideas (HT) requieren una serie de pasos regulados:

Síntesis de la tiroglobulina

La unión de la TSH a su receptor (TSHR) en la membrana basocelular de los tiroides activa la adenil ciclase y el aumento inducido por ésta en la formación de AMP cíclico desencadena una cascada de reacciones en el citosol y en el núcleo. Como resultado de esas reacciones, se produce la síntesis de la tiroglobulina (Tg). Luego, ésta es transportada en pequeñas vesículas hasta la membrana apical y secretada a la luz folicular. La Tg almacenada en el coloide sirve de matriz para la síntesis de hormonas tiroideas⁵⁻⁶.

Atrapamiento del yoduro

Por su parte, el cotransportador de sodio y yodo (*Natrium-Iodide Symporter*, NIS), producto del gen SLC5A5, localizado en la membrana basolateral, capta yoduro (I⁻) desde los capilares y lo transporta de forma activa, contra gradiente electroquímico, al interior de las células foliculares en un proceso denominado *atrapamiento de yoduro*. La TSH y el propio I⁻ regulan la captación y la acumulación del anión en el tiroides mediante la modulación de la actividad del NIS. La captación de I⁻ puede ser bloqueada por inhibidores competitivos bien conocidos, como los aniones tiocianato (SCN⁻) y perclorato (ClO₄⁻). La TSH estimula la captación de I⁻ en la membrana basolateral y la concentración del mismo en la célula folicular a través de un aumento en la transcripción del NIS mediado por el AMP cíclico y, además, estimula la actividad del NIS a través de mecanismos postranscripcionales y modula el *turnover* de dicha proteína, aumentando su vida media⁷. Pero, la captación de I⁻ y su acumulación en el tiroides también están reguladas por el propio I⁻, concretamente por su concentración intracelular. Se trata de una regulación inversa, de forma que las concentraciones intracelulares elevadas de I⁻ determinan una reducción en la captación del anión a través de un bloqueo transitorio en un paso ulterior del metabolismo del yodo, el de la organificación del I⁻ (efecto agudo de Wolff-Chaikoff). El bloqueo de la organificación del I⁻ inhibe la expresión del NIS y reduce

el atrapamiento de I⁻ hasta que, una vez restauradas las concentraciones intracelulares normales del anión, se vuelve a reiniciar la organificación del I⁻ y la síntesis de HT (fenómeno de escape del efecto de Wolff-Chaikoff)⁵⁻⁷. La disminución de la expresión del NIS y de su actividad tras la sobrecarga de yodo son respuestas específicamente tiroideas, independientes de la acción de la TSH. Estos mecanismos de autorregulación tiroidea protegen a la glándula de la sobrecarga de yodo y, al mismo tiempo, aseguran la captación adecuada de I⁻ para la síntesis de HT⁵⁻⁷.

Organificación del yoduro

En un siguiente paso, el I⁻ es transportado de forma pasiva desde el citoplasma de las células foliculares hasta el coloide de la luz folicular a través de la membrana apical mediante el concurso de otra proteína transportadora de membrana, la pendrina (PDS // SLC26A4), y de al menos un canal aún no identificado. Pero, para poder ser utilizado en las reacciones de yodación de la Tg en el coloide, el I⁻ debe ser oxidado. Tras su oxidación, el I⁻ adquiere una gran capacidad de unirse a los residuos tirosilo de la Tg en una reacción denominada *organificación del yoduro*, que sirve para la síntesis de las yodotirosinas (3-monoyodo-L-tirosina, MIT, y 3,5-diyodo-L-tirosina, DIT), compuestos que no tienen actividad hormonal pero que son precursores de las HT. La oxidación del I⁻, que depende de la presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), es catalizada por la peroxidasa tiroidea (TPO), una enzima que se expresa principalmente en el tiroides y cuya actividad es estimulada por la TSH e inhibida por las tionamidas. El H₂O₂ es producido por la flavoproteína NADPH oxidasa DUOX2, una enzima que requiere del concurso de un factor de maduración, el DUOX2. Estas reacciones tienen lugar en el lado de la membrana apical, que mira hacia la luz folicular.

Acoplamiento de las yodotirosinas

En una reacción posterior denominada *acoplamiento de yodotirosinas*, y que también es catalizada por la TPO, se produce el acoplamiento oxidativo de dos yodotirosinas en la molécula de Tg, formándose las yodotironinas u HT (la 3,5,3'-triyodo-L-tironina, T₃, a partir del acoplamiento de una molécula de DIT y otra de MIT y la 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tiroina, T₄, a partir del acoplamiento de dos moléculas

de DIT). Diariamente se sintetizan aproximadamente 85 µg de T₄ en el tiroides de una persona adulta. El grado de yodación de la Tg depende del estado de nutrición de yodo y de la integridad de los sistemas de atrapamiento y oxidación del yoduro⁵.

La Tg yodada queda almacenada en el coloide de la luz folicular, a la espera de ser utilizada para proporcionar HT cuando éstas sean demandadas. El tiroides tiene una gran capacidad de almacenar las hormonas que produce y gracias a ello y a que la tasa de recambio hormonal del depósito es muy lenta (1% por día), la glándula amortigua los aumentos o disminuciones agudas de la síntesis de HT. Más aún, el depósito de HT en la Tg proporciona una protección prolongada frente a una posible depleción, pues el tiroides de las personas adultas sanas contiene unos 5000 µg de T₄, una cantidad suficiente para mantener un estado de eutiroidismo durante por lo menos 50 días⁵.

Liberación de T₃ y T₄

En respuesta a la demanda de secreción de HT, la célula folicular capta Tg yodada desde el coloide mediante un proceso de pinocitosis. Luego, la Tg yodada es digerida en los lisosomas, produciéndose la liberación de las yodotirosinas y de las yodotironinas. Tras su liberación, las yodotironinas T₄ (~80%) y T₃ (~20%) son secretadas al torrente sanguíneo gracias al monocarboxilato 8 (MCT8 // SLC16A2), un transportador específico que se expresa en la membrana basocelular, y a otro u otros transportador/es aún no identificado/s. Por su parte, las yodotirosinas, MIT y DIT, son desyodadas por la yodotirosina deshalogenasa (DEHAL1) y el I⁻ liberado se recicla y es transportado de nuevo al coloide de la luz folicular para poder ser reutilizado ulteriormente⁵⁻⁶.

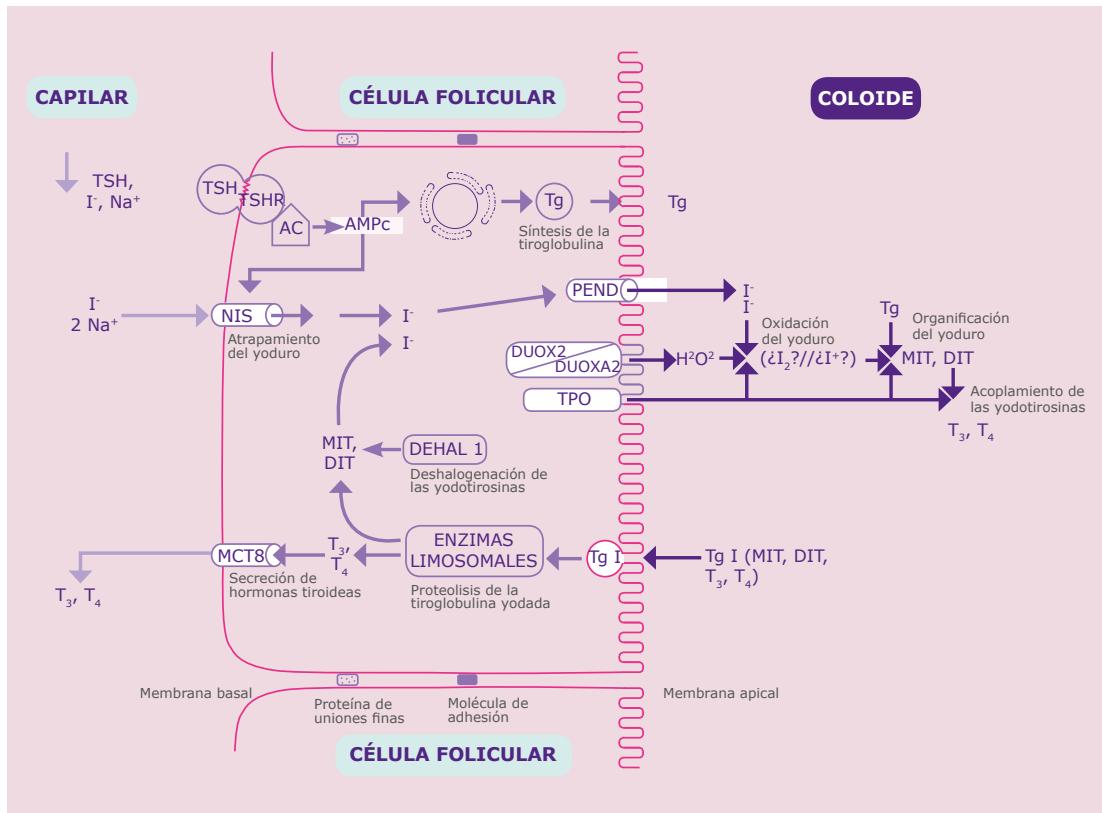
Para la síntesis de las diferentes enzimas que intervienen en la hormonogénesis tiroidea se requieren diversos factores de transcripción, como NKK2-1 (TTF-1), Pax8, FOXE1 (TTF-2) y FOXM1 (HNF-3). Los factores TTF-1 y TTF-2 y el Pax8 estimulan la transcripción de diversos genes tiroideos, incluidos los genes del NIS, de la Tg, de la TPO y de los receptores de la TSH.

La síntesis, el almacenamiento y la liberación de las HT pueden afectarse por los efectos de algunos contaminantes ambientales y por determinados fármacos.

Los fármacos que contienen cantidades elevadas de yodo (y los agentes yodados de contraste) pueden alterar la captación tiroidea de I⁻ y los mecanismos que la regulan. Los fármacos antitiroideos (carbimazol, metimazol y propiltiouracilo) inhiben la oxidación y la organificación del I⁻. El litio reduce la liberación de HT.

Factores medioambientales como algunos contaminantes industriales, el tabaco y ciertos alimentos pueden producir alteraciones en la captación y en el metabolismo del yodo y si actúan conjuntamente con la DY pueden agravar los efectos de ésta sobre la función tiroidea. Algunos contaminantes ambientales como el perclorato, el tiocianato y los nitratos son inhibidores competitivos del NIS. El más potente de ellos, el perclorato (ClO₄⁻), bloquea la captación tiroidea de I⁻ a dosis farmacológicas pero, sin embargo, en las cantidades en las que se encuentra como contaminante ambiental no parece tener efectos significativos sobre la captación tiroidea de I⁻. La exposición al tiocianato (SCN⁻) tiene lugar principalmente a través del tabaco y de algunos alimentos de origen vegetal como la cassava (mandioca), de primera necesidad en muchos países en vías de desarrollo, algunas especies comestibles del género Brassica, como el brécol, la col, las coles de Bruselas, la coliflor, los grelos, los nabos y las semillas de colza, y la mostaza. La soja y el mijo contienen flavonoïdes, sustancias que tienen la capacidad de inhibir la actividad de la TPO. La exposición al tiocianato y a los flavonoïdes puede agravar los efectos de la DY y contribuir al desarrollo de bocio. Sin embargo, la exposición a las sustancias bociogénas parece no tener consecuencias clínicas significativas cuando los mecanismos involucrados en la captación y el metabolismo tiroideo del yodo están íntegros y el estado de nutrición de yodo es adecuado.

ANEXO

**Anexo 1.** Síntesis, almacenamiento y liberación de T₃ y T₄⁵⁻⁷.

AC: Adenil ciclase; AMP: Monofosfato de adenosina; AMPc: AMP cíclico; DEHAL1: Deshalogenasa 1 de las yodotirosinas; DIT: Di-yodotirosina; DUOX 2: Oxidasa dual 2; DUOX A 2: Factor de maduración de la oxidasa dual 2; I⁻: Yodo; MCT8: Transportador de monocarboxilato 8; MIT: Monoyodotirosina; NIS: Cotransportador de sodio-yodo (SLC5A5); PEND/PDS: Pendrina (SLC26A4); T₃: triyodotironina; T₄: tetrayodotironina o tiroxina; Tg: Tiroglobulina; TgI: Tiroglobulina yodada; TPO: Peroxidasa tiroidea; TSH: Tirotropina (hormona estimuladora del tiroides); TSHR: Receptor de la tirotropina.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dieteric Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Journal. 2014;12(5):3660, 57 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3660.
2. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001. p. 258-89.
3. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2007.
4. WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr. 2007;10(12A):1606-11.
5. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores. Williams Textbook of Endocrinology, 12 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 327-361.
6. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. En: Braverman LE, Cooper DS, editores. Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text, 10 th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 48-74.
7. Carrasco N. Thyroid hormone syntesis: thyroid iodide transport. En: Braverman LE, Cooper DS, editores. Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text, 10 th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 32-47.
8. Hetzel BS. Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. Lancet. 1983;ii:1126-9.
9. Diaz Cadorniga FJ, Delgado Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. Endocrinol Nutr. 2004; 51(1): 2-13
10. Millón MC, Soriguer F, Muñoz R, Mancha I, Gómez R, Goiburu E, et al. Los determinantes de la yoduria en una población escolar del sur de España. Endocrinol Nutr. 2001; 48(4): 104-9.
11. Soriguer F, Gutierrez C, González S. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. Clin Nutr. 2011; 30(1): 44-8.
12. Arrizabalaga JJ, Jalón M, Espada M, Cañas M, Latorre P. Concentración de yodo en la leche de vaca ultrapasteurizada. Aplicaciones en la Práctica Clínica y en la Nutrición Comunitaria. Med Clin (Barc) 2015;145: 55-61.
13. Soriguer F, García E, Gutierrez C, Rojo G, Velasco I, Goday A, et al. Iodine intake in the adult population. Di@betes study. Clin Nutr. 2012; 31: 882-8.
14. Vila L, Donnay S, Arena J, Arrizabalaga JJ, Pineda JJ, García E, et al. Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: the Tirokid study. Br J Nutr. 2016; 115: 1623-31.
15. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr. 2014; 61(1): 27-33.
16. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. Br J Nutr. 2013;110(5):831-9.
17. Menéndez Torre E, Delgado Álvarez E, Rabal Artal A, Suárez Gutiérrez L, Rodríguez Caballero MG, Ares Blanco J, et al. Nutrición de yodo en mujeres embarazadas del área de Oviedo. ¿Es necesaria la suplementación con yodo?. Endocrinol Nutr. 2014;61(8):404-9.

Deficiencia de yodo en adultos

P. Santiago Fernández

INTRODUCCIÓN

El yodo es un micronutriente esencial necesario para la síntesis de hormonas tiroideas (HT). La deficiencia de este oligoelemento ha dado lugar a una amplia bibliografía que se inicia antes del siglo XX.

La deficiencia de yodo (DY), como fenómeno epidemiológico de gran relevancia, ha hecho que los organismos internacionales propongan métodos específicos para su erradicación y protocolos de actuación cuando esta deficiencia es severa¹. Así se ha conseguido erradicar la DY grave en muchos países, aunque aún persiste en otras regiones con diferentes grados de gravedad. Así, en Europa la corrección de este problema es variable, siendo España uno de los países en los que se ha conseguido una mejoría importante del estado de nutrición yódica².

La población diana que, por su especial situación, requiere mayor protección frente a la DY, aparece constituida por los niños lactantes, escolares y mujeres en edad fértil, gestantes y que amantan a sus hijos. No obstante, la DY afecta negativamente a sujetos de cualquier edad y sexo¹. En el presente capítulo describiremos las consecuencias de la DY en adultos.

TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO EN ADULTOS

Desde que Hetzel definió con tal término los problemas derivados de la DY, pocos más trastornos se han añadido a tal definición³.

El aumento de tamaño de la glándula tiroideas conocido como bocio, es el signo más frecuente de la DY y puede aparecer a cualquier edad. El bocio se produce como adaptación fisiológica de la glándula tiroideas a la DY en respuesta al aumento de la TSH,

en un esfuerzo por optimizar al máximo la funcionalidad del tiroides ante la falta de su materia prima (el yodo) para la formación de HT. De esta forma la TSH provoca una hiperplasia e hipertrofia de la glándula tiroideas que se traduce en el aumento del tamaño de la cara anterior del cuello. Al principio los bocios suelen ser difusos, pero con el paso del tiempo se transforman en bocios nodulares o multinodulares.

Muchos nódulos proceden de una mutación somática, de origen monoclonal, activados por un factor de crecimiento que bien pudiera ser la propia DY. La consecuencia a largo plazo, es el desarrollo de bocio multinodular tóxico o hiperfuncionante, en personas adultas, sobre todo mujeres mayores de 50 años.

En el año 1992 se elaboró un documento¹ en el que se propuso como indicador de DY en una determinada población la presencia de bocio en el 5% o más de sus escolares. Sin embargo, este criterio para definir la DY ha quedado obsoleto en el sentido de que el tamaño de la glándula tiroideas disminuye en relación con la ingesta de yodo, pero el intervalo entre el inicio de la yodoprofilaxis y la reducción del tamaño de la glándula, es variable: desde varios meses hasta años. Además, existen otras circunstancias tales como factores genéticos, la duración e intensidad de la DY, el tipo de yodoprofilaxis realizada, la edad, el género y posiblemente algunos factores bociogénos que van a condicionar la respuesta de una determinada población a la yodoprofilaxis⁴.

Actualmente, la medición del volumen tiroideo mediante ecografía de la glándula nos permite hacer mediciones más precisas de la misma y, por tanto, evitar la subjetividad relacionada con la determinación del tamaño de la glándula mediante palpación¹. Según criterios ecográficos, se debe considerar como bocio una glándula tiroidea cuando su volu-

men se encuentre por encima del p97 del volumen que presente en una región yodosuficiente.

La DY grave en el adulto, constituye la principal causa de hipotiroidismo en poblaciones en vías de desarrollo; no así en países desarrollados donde la causa más frecuente de hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune. Los efectos de la DY severa se manifiestan en una menor productividad económica y un peor desarrollo social de los pueblos afectados por esta deficiencia¹.

Al contrario que la DY, una exposición a niveles elevados de yodo también produce efectos adversos sobre la población que la padece. Tal y como demostraron Wolff y Chaikoff, en ratas expuestas a alto contenido de yodo intraperitoneal, se produce un descenso en la producción de hormonas tiroideas en las mismas⁵, fenómeno que también se pudo comprobar posteriormente en humanos. Básicamente, el exceso de yodo produce un descenso del sintransportador de yodo (NIS), bloqueándose el paso de yodo al interior de la célula folicular y, por tanto, una disminución de la concentración intracelular de yodo, lo que impide toda la cascada fisiológica en la síntesis de las HT. Su consecuencia inmediata es la aparición de un hipotiroidismo.

Por otra parte, el exceso de yodo puede provocar también un efecto opuesto, un hipertiroidismo conocido como fenómeno de Jod-Basedow. Suele ocurrir en personas con antecedentes de bocio de larga evolución de carácter nodular, pudiendo ser de carácter permanente o transitorio⁵.

La recomendación de ingesta de yodo propuesta por OMS y UNICEF para adultos es de 150 µg diarios¹. Para conocer si la población tiene una ingesta adecuada de yodo el parámetro más utilizado es la determinación de la yoduria, que se considera normal cuando supera la concentración de 100 µg/l¹.

La forma más eficaz y eficiente de realizar la yodoprofilaxis es fomentando el consumo de sal yodada (SY), con el objetivo de alcanzar una penetrancia de la misma en el 90% de los hogares¹.

ESTADO DE NUTRICIÓN YÓDICA ACTUAL

Según la última publicación del International Council for Control Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) del 2017, los datos registrados en 2016 suponen un hito histórico en el progreso hacia la erradicación de la DY

de tal forma que se ha pasado de 113 países con yododeficiencia en 1993 a solo 19 con este problema. Así, en América Central y Sudamérica, solo Haití se muestra como un país claramente yododeficiente. También, se han hecho esfuerzos por mejorar la nutrición de yodo (NY) de algunos países con exceso de yodo, como es el caso de Brasil, Paraguay y Uruguay. En Estados Unidos, donde la única fuente de yodo viene de los productos lácteos, se están llevando a cabo acciones específicas para profesionales que permitan la promoción del consumo de SY apoyados desde la American Thyroid Association (ATA)⁶.

En Europa, Finlandia, Israel, Italia, Liechtenstein, Federación Rusa y Ucrania se han categorizado como países con DY y hay 10 países de los que no se disponen datos. Si bien en la población general se ha mejorado de forma ostensible el grado de NY, no ocurre así en mujeres en edad fértil o gestantes que se muestra de manera significativa insuficiente en países como Reino Unido y algunas comunidades de España^{2,7,8}.

En España, en relación a la DY en adultos, el estudio Di@betes, publicado en 2012 y que incluyó a todo el territorio nacional⁸, mostró una mediana de yoduria es de 117,2 µg/l. Aunque estos resultados categorizan a España dentro de un nivel de NY suficiente, hay que destacar que un porcentaje importante de la población cercano al 40% presenta una yoduria <100 µg/l.

En este sentido en Jaén se ha publicado un estudio realizado en población general⁷ en el que se analizaron todos los grupos de edad desde 1 año hasta los 90 años y se encuentran yodurias significativamente más altas en escolares que en adultos (161,52 µg/l vs. 109,33 µg/l). En el total de la población, la mediana de yoduria es de 110,59 µg/l, datos que se acercan mucho a los resultados del estudio Di@betes. Asimismo, el consumo de SY se sitúa en el 30,9% de los encuestados, muy inferior al recomendado por la OMS. Por otro lado, en el estudio Di@betes se encuentra un incremento de la yoduria con la edad, datos discordantes con los resultados encontrados en el estudio jiennense, probablemente debido a que muchos de los sujetos estudiados a nivel nacional, padecen diabetes que provoca un aumento de la excreción de yodo medida en forma de ratio I/creatinina en orina, mientras que en el estudio de Jaén, estos pacientes fueron excluidos del análisis estadístico. Por otra parte, un 66% de mujeres en edad fértil presentan yodurias <150 µg/l, lo que plantea nuevamente la necesidad una yodoprofilaxis activa en mujeres gestantes o que planifican gestación.

RECOMENDACIONES

Se ha establecido que la mejor profilaxis de la DY consiste en la utilización de forma universal de la SY para el uso doméstico e industrial (por ejemplo panificadoras)¹. De forma histórica la utilización de SY mejoró la prevalencia de bocio y erradicó la presencia de cretinismo endémico en zonas donde la DY era grave como Las Alpujarras granadinas o Las Hurdes, allá por los años cincuenta y de forma más reciente, el estudio de la Comunidad Autónoma asturiana⁹.

En población general se aconseja que en el 90% de los hogares se consuma SY¹.

En España la penetrancia de este consumo es variable pero está en torno a 38%^{7,8} salvo en poblaciones donde se han llevado a cabo programas de yodoprofilaxis como en Asturias, donde el consumo de SY alcanza casi el 70%⁹.

La ATA proporciona una serie de recomendaciones a este respecto. Recomienda que el consumo de yodo por las gestantes sea aproximadamente de 250 µg/día (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**)⁶.

Por otro lado, el exceso de yodo puede provocar un hipotiroidismo en personas con antecedentes de tiroiditis, por lo que no se recomienda en zonas yodo-deficientes la ingesta de productos con alto contenido en yodos, diferentes de la SY porque el contenido en este micronutriente no es estable y puede provocar efectos adversos indeseables⁵.

RESUMEN

1. La deficiencia de yodo es una de las causas prevenibles de retraso mental que afecta prácticamente a todos los países del mundo.
2. Los indicadores de DY por anotoniasia son la presencia de yoduria por debajo de 100 µg/l en población general, una prevalencia de bocio en escolares mayor del 5% y unos valores de TSH neonatal elevados para el VR de cada población.
3. La forma más idónea de llevar a cabo la yodoprofilaxis es la promoción del consumo de SY en toda la población.
4. España se considera un país con una NY adecuada, pero en mujeres en edad fértil la NY es deficiente por lo que se aconseja el uso de suplementos yodados en esta población.
5. Se necesitan campañas institucionales que ayuden a establecer políticas de yodoprofilaxis y seguimiento de las mismas para asegurar una NY óptima en la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Third edition. World Health Organization 2007.
2. Iodine global network. 2016 Annual Report. [homepage on the Internet]. Available from: http://www.ign.org/cm_data/IGN_Annual_Report_2016.pdf.
3. Hetzel BS, Chavadej J, Porter BJ. The brain in iodine deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1988; 14:93–104.
4. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983, 2:1126–1129.
5. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 March; 10(3): 136–142.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. March 2017, 27(3): 315–389.
7. Olmedo Carrillo P, García Fuentes E, Gutiérrez Alcántara C, Serrano Quero M, Moreno Martínez M, Ureña Fernández T et al. Evaluación del estado de nutrición yódica en población general en la provincia de Jaén. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(8):373–379.
8. Sorribes F, García-Fuentes E, Gutiérrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Godoy A et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clinical Nutrition*. 2012; 31: 882–888.
9. Riestra Fernández M, Menéndez Torre E, Díaz Cadorniga F, Fernández Fernández JC, Delgado Álvarez E. Estado nutricional de yodo en la población escolar asturiana. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017; 64 (8). In press 2017.

Deficiencia de yodo en niños y gestantes

G. Grau Bolado

INTRODUCCIÓN

Bajo el nombre de trastornos por deficiencia de yodo (TDY) se agrupa todo el espectro de manifestaciones clínicas prevenibles producidas por la deficiencia de yodo (DY). La embarazada, el feto y el niño son grupos con mayor riesgo de sufrir TDY¹⁻¹⁰.

DEFICIENCIA DE YODO EN EL EMBARAZO

Función tiroidea durante la gestación

Las necesidades de yodo en la embarazada aumentan por el incremento de producción de hormonas tiroideas, de excreción de yodo renal y de demanda de yodo por parte del feto (**Figura 1**)⁴. La sobreproducción hormonal resulta de:

- Un aumento de TBG y de T₄ circulante con un descenso de reservas tiroideas que estimulará la producción de TSH.
- La acción tirotrópica de la hCG y la elevación de tiroglobulina (Tg) en primer trimestre optimiza la síntesis de hormonas tiroideas.
- La actividad aumentada de la deiodinasa tipo 3 (D3) placentaria que convierte T₄ en T₃ inversa y T₃ en diyodotironina obligando a mantener la sobreproducción de hormonas tiroideas.

Monitorización de la DY en el embarazo

- La yoduria o concentración de yodo urinaria (CYU) en una muestra de orina ($\mu\text{g/l}$) es indicador del estado de yodo poblacional. No es útil como marcador individual al estar condicionado por la hidratación e ingesta en días previos^{2,5}.

La OMS considera que existe una insuficiente ingesta de yodo en la embarazada con medianas de CYU <150 $\mu\text{g/l}$. Valores entre 250-499 $\mu\text{g/l}$ sugieren una ingesta superior a los requerimientos de yodo y >500 $\mu\text{g/l}$ una ingesta excesiva².

- La TG en áreas con DY y bocio endémico también es indicador de DY. Se incrementa por el aumento de TSH y de la masa tiroidea y se correlaciona con la severidad de la DY. Su descenso es mejor indicador de repleción de yodo que TSH o T₄⁵.
- Las hormonas tiroideas no son un adecuado indicador de DY aunque orientan sobre el grupo de mujeres de riesgo. En poblaciones yododeficientes la T₄L cae mientras la T₃ aumenta o no se modifica, aunque con DY no severa la relación T₃/T₄ puede mantenerse estable. Además situaciones distintas a la yododeficiencia pueden generar disfunción tiroidea gestacional⁵.

TDY en el embarazo

Consecuencias clínicas

- En áreas yododeficientes los valores bajos de hormonas tiroideas maternas y fetales estimularán la producción de TSH con la aparición de bocio en ambos. En áreas con deficiencia grave, los nódulos tiroideos pueden estar presentes en un 30% de las embarazadas¹.
- La deficiencia grave de yodo en embarazadas se ha asociado con mayores tasas de aborto, muerte fetal y mortalidad perinatal e infantil¹⁻³.
- En áreas con una ingesta adecuada de yodo se han asociado las yodurias maternas bajas con una reducción del peso de la placenta y del perímetrocefálico neonatal, aunque en estos casos las modificaciones de estos niveles han tenido una influencia limitada sobre el desarrollo físico¹.

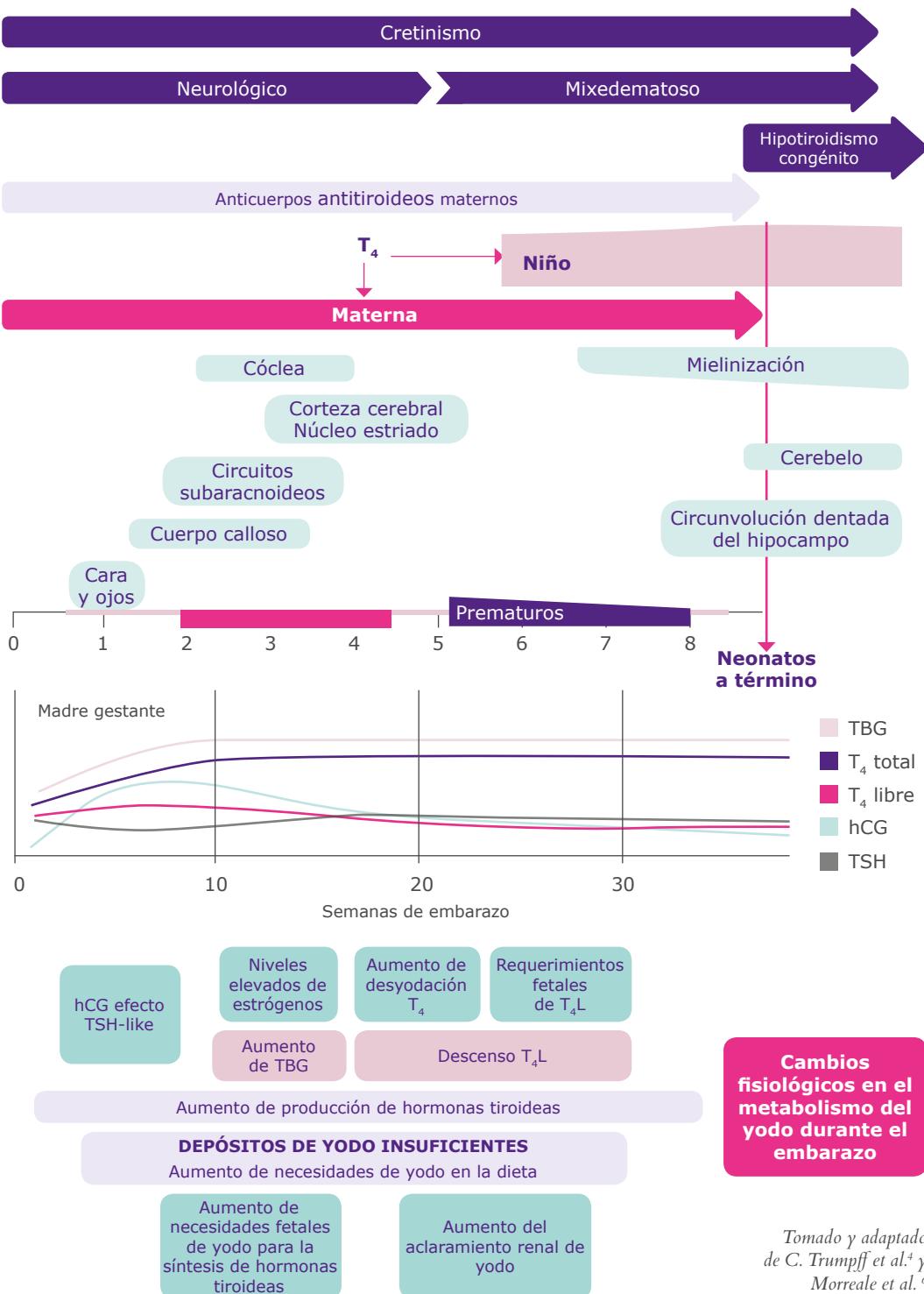


Figura 1. Etapas del desarrollo neurológico fetal y función tiroidea materna y fetal en el embarazo.

- La afectación de la función cognitiva de la descendencia es la consecuencia más gravosa y visible de los TDY en el embarazo. Existe evidencia inequívoca de que la deficiencia grave de yodo gestacional afecta el desarrollo cerebral del niño⁷.

Afectación del neurodesarrollo

- Los niveles normales de hormonas tiroideas son esenciales para la adecuada migración neuronal, mielinización y progresión de cambios estructurales del cerebro fetal (**Figura 1**). Aproximadamente a las 4 semanas de gestación se identifican hormonas tiroideas maternas en las cavidades embrionarias. En la semana 10 se identifican receptores nucleares de T₃ en el cerebro fetal alcanzando niveles similares al adulto en la semana 18. En esta etapa la T₃ que llega al cerebro fetal depende de la T₄ materna y de su conversión en T₃ por la D2. Iniciado el segundo trimestre el tiroides fetal comenzará a producir sus hormonas aunque su sistema portal-hipofisario no estará maduro hasta las 20 semanas. Desde este momento y hasta el parto, la T₄ fetal irá en aumento pero las hormonas maternas continuarán siendo transponentes al ser el tiroides fetal aún inmaduro e insuficiente⁶⁻⁷.
- La capacidad de adaptación a la DY de madre y feto es diferente. La madre mantiene cambios adaptativos presentes en el adulto (aumento del atrapamiento de yodo, síntesis preferencial de T₃ sobre T₄ e hiperplasia) y añade el efecto de la hCG por lo que podrá mantenerse eutiroidea siendo ya el feto hipotiroideo⁷.
- En áreas con DY severa, las mujeres estarán sin reservas de yodo e hipotiroxinémicas ya en la crítica primera etapa del neurodesarrollo fetal⁶. A esto se sumarán los efectos del hipotiroidismo fetal siendo los neonatos cretinos^{1-4,6-7}.
- Las mujeres con ingesta adecuada de yodo, antes y durante el embarazo, tendrán depósitos intratiroideos suficientes adaptándose sin problema a los requerimientos de la gestación. Sin embargo, yodurias bajas en gestantes en tercer trimestre en áreas con DY leve-moderada alertarían sobre una posible insuficiencia relacionada a su vez con una mayor prevalencia de trastornos de déficit de atención e hiperactividad y de mínimas alteraciones cognitivas¹.

Prevención de TDY en el embarazo

Determinar las necesidades fisiológicas de yodo no es sencillo especialmente en gestantes (**Tabla 1**)^{2,5}. Se recomienda un aumento del 50% en la ingesta de yodo para que las embarazadas produzcan suficientes hormonas tiroideas y así cumplir con los requerimientos fetales. A la hora de aplicar esta medida no debemos olvidarnos de la especial susceptibilidad fetal y neonatal para desarrollar bocio e hipotiroidismo por exposición excesiva y/o prolongada a productos yodados (efecto de Wolff-Chaikoff). Además, en una pequeña proporción de mujeres incluso dosis bajas de yodo podrían desencadenar autoinmunidad tiroidea¹.

La yodación universal de la sal es la forma más rentable de administrar yodo y mejorar la salud materna e infantil¹⁻². En entornos donde gran parte de la población no tiene acceso a la sal yodada se recomienda el uso de suplementos yodados en mujeres en edad reproductiva, en embarazadas y en mujeres que amamantan a sus bebés². La suplementación materna con yodo en áreas con DY severa es la única medida que reduce significativamente la prevalencia de cretinismo y otras anomalías neurológicas severas en la descendencia. Asimismo, disminuye las tasas de mortinatos y la mortalidad neonatal e infantil¹⁻².

En áreas con DY leve-moderada las diferentes intervenciones de mejora de la yodación no han demostrado un beneficio claro. Solo dos ensayos de intervención, no aleatorizados ni controlados, han encontrado un mejor desarrollo neurológico en los nacidos de madres suplementadas en el embarazo. Es probable que el momento de la administración de suplementos sea crítico ya que los efectos beneficiosos del yodo en el desarrollo de la descendencia se pierden después de las 10-20 semanas de gestación. En embarazadas con deficiencia moderada los suplementos sí disminuyen los volúmenes tiroideos y los niveles de TG en ellas y sus recién nacidos^{1,2,4}.

En una revisión de Cochrane de este mismo año, no se ha encontrado evidencia suficiente para la recomendación o contraindicación del uso rutinario de suplementos yodados en la preconcepción, la gestación y el postparto. Si bien recomienda cautela a la hora de interpretar estos resultados y destaca la necesidad de realizar estudios controlados y aleatorizados.

Tabla 1. Necesidades de yodo, límite superior de ingesta tolerado y TDY según edad²⁻⁵.

Edad	Necesidades de ingesta diarias*	Límite superior de ingesta diario**	TDY
Todas las edades			Bocio
			Hipotiroidismo
			Mayor susceptibilidad del tiroides a las radiaciones
Feto	Embarazadas 250 µg	600 µg (1100 µg)	Abortos
			Muertes fetales
			Anomalías congénitas
			Mortalidad perinatal
Neonato	Prematuros > 30 µg/kg		Mortalidad neonatal
	Neonatos		Cretinismo endémico
Niños y adolescentes	Preescolares (0-5 años) 90 µg Escolares (6-12 años) 120 µg Adolescentes 150 µg	1-3 años: 200 µg 4-6 años: 250 µg (300 µg) 7-10 años: 300 µg (600 µg) 11-14 años: 450 µg (900 µg) 15-17 años: 500 µg	Repercusión en escalas del desarrollo psicomotor y/o la inteligencia
		Alteraciones del comportamiento y aprendizaje	
		Retraso del crecimiento	
		Afectación en CI	
		Menor productividad	
Adultos	Población general 150 µg Mujeres embarazadas 250 µg Mujeres en lactancia 250 µg	600 µg (1100 µg) Embarazada* 500 µg	Bocio tóxico multinodular e hipertiroidismo yodo inducido
			Hipotiroidismo en áreas con DY leve-moderada o con DY moderada-severa

* Recomendaciones de la OMS según RNI (ingesta recomendada de nutrientes).

** Comisión Científica Europea de Alimentación (Recomendaciones del Instituto de Medicina).

Se duda, sin embargo, de la adecuación ética de comparar la suplementación frente a placebo (o no tratamiento) en entornos de deficiencia severa o de realizar estos estudios en entornos donde las mujeres embarazadas y lactantes tomen suplementos prenatales habitualmente³.

Por el contrario, y también en este 2017, the American Thyroid Association (ATA) ha publicado su guía de manejo de la disfunción tiroidea gestacional en la que se apoya la suplementación en la embarazada. Se establecen las siguientes recomendaciones¹:

- Ingesta diaria de 250 µg en todas las gestantes. Las estrategias para alcanzar esta ingesta pueden ser variables en cada país (**Recomendación Fuerte, Calidad de evidencia alta**).

- Suplementar la dieta con 150 µg diarios de yoduro potásico en todas las mujeres que planeen un embarazo o que estén embarazadas. Idealmente esta suplementación debería iniciarse 3 meses antes del embarazo (**Recomendación Fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

- En países de bajos recursos, y/o en regiones donde ni la yodación de la sal ni los suplementos diarios de yodo sean viables, administrar una dosis única anual de 400 mg de aceite yodado (**Recomendación Débil, Calidad de evidencia moderada**).
- Evitar la exposición a dosis excesivas de yodo y/o ingestas prolongadas de yodo por encima de los 500 µg diarios ante la posible disfunción tiroidea del feto (**Recomendación Fuerte, Calidad de evidencia moderada**).

En España distintos estudios alertan sobre una posible DY leve-moderada en mujeres en edad fértil sin consumo de sal yodada. En base a esto, y a los posibles resultados positivos sobre el desarrollo neurocognitivo infantil, se sugiere en las gestantes que no alcancen las cantidades diarias recomendadas de ingesta de yodo con su dieta (3 raciones de leche y derivados lácteos más 2 g de sal yodada) la suplementación con yoduro potásico a dosis de 200 µg/día⁸ (**Recomendación débil**).

DEFICIENCIA DE YODO EN LOS NIÑOS

La mediana de yoduria en escolares se considera un buen indicador de la situación yodada en un área determinada y establecen la gravedad de la DY. Cifras <100 µg/l indican deficiencia (leve 50-99, moderada 20-49 y severa <20 µg/l) y valores ≥300 µg/l ingesta excesiva en población general. Los porcentajes de bocio en escolares (medido por palpación o por ecografía) y de TSH neonatales superiores a 5 mU/l (detectadas en el cribado de hipotiroidismo congénito) también son indicadores de la nutrición de yodo de una región².

La hipertirotropinemia en el recién nacido es otro de los efectos de la DY gestacional. Varios estudios han valorado la posible asociación entre hipertirotropinemia neonatal y la afectación del desarrollo neuropsicomotor en la primera infancia sin encontrar resultados concluyentes. Algunas series encuentran peores puntuaciones en las escalas cognitivas, pero es difícil determinar una relación causal directa. La elevación neonatal de TSH puede estar causada por múltiples factores su vez relacionados con la afectación del cociente intelectual de forma independiente (genéticos, intrauterinos, neonatales, exposición a productos yodados...)^{4,5}.

El bocio, la deficiencia mental grave y la disminución del umbral auditivo son algunas de las alteraciones asociadas a la DY. Se considera que una región padece una deficiencia grave cuando más del 30% de los niños tienen bocio, la población tiene un CYU <20 µg/l y las embarazadas dan a luz cretinos^{2,7}.

La forma más común de cretinismo es el **cretinismo neurológico**, caracterizado por retraso mental, mutismo, sordera, estrabismo, diplojía espástica y trastornos de la postura y la marcha. La forma menos común de cretinismo se llama **cretinismo mixedematoso** o hipotiroidoideo y se caracteriza por un retraso mental

menos grave, enanismo, hipotiroidismo y una variedad de otros síntomas físicos como piel gruesa y seca, voz ronca y maduración sexual retardada. En áreas con cretinismo endémico, alrededor del 5-15% de los niños tendrán un cociente intelectual de 50-69 denominándose "**subcretinos**". Otros factores como los bociógenos en la dieta, la autoinmunidad tiroidea y las interacciones con otros oligoelementos como el selenio o el hierro tienen un papel en el desarrollo y tipo de cretinismo pero sin duda la causa principal del cretinismo es la deficiencia grave de yodo en la madre⁷.

La afectación de la inteligencia y del comportamiento como consecuencia directa de la DY en niños es difícil de evaluar al estar relacionada estrechamente con la situación materna antes, durante y después del embarazo. En niños menores de 5 años un reciente metaanálisis encuentra un impacto negativo de la yododeficiencia sobre el desarrollo intelectual. En niños mayores las pequeñas diferencias encontradas no son concluyentes^{9,10}.

Las mujeres que amamantan a sus hijos serán la única fuente de yodo para el lactante por lo que sus necesidades de yodo se ven incrementadas al igual que en el embarazo. En áreas con deficiencia moderada de yodo, y sin yodación universal de la sal, se ha comprobado una dosis única de aceite yodado administrada a las madres cubre las necesidades del lactante durante 6 meses. La administración directa de suplementos de yodo en lactantes es menos efectiva. Hasta la fecha no se ha examinado específicamente los efectos de la administración de suplementos de yodo en la lactancia en regiones con deficiencias leves-moderadas de yodo^{1,9}.

Pasados los primeros 6 meses de vida (**recomendación mínima de lactancia materna**) se aconseja el uso de suplementos yodados en niños desde los 6 hasta los 23 meses de edad. En niños por encima de esta edad los resultados sobre el beneficio del uso de suplementos yodados no son consistentes^{2,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander EK, Pearce LN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. American Thyroid Association. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*.2017;27 (3):315-389.
2. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2007.
3. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CMY, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011761.
4. Trumppf C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.2013; 27: 174-183.
5. Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, Pandav C, Caldwell K, Raghavan, et al. Biomarkers of nutrition for development. Iodine review. *J Nutr*. 2014; 144 (8):1322S-42S.
6. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 18:225-248.
7. Skeaff SA. Review. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child. *Nutrients*. 2011; 3: 265-273.
8. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación deTecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10.
9. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CMY, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Intervention Review. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003819.
10. Bougma K, Aboud FE, Harding KB and Marquis GS. Iodine and Mental Development of Children 5 Years Old and Under: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2013; 5:1384-1416.

Profilaxis y tratamiento de la deficiencia de yodo

S. Ares Segura

INTRODUCCIÓN

El yodo es un oligoelemento que es esencial para la síntesis de hormonas tiroideas que son imprescindibles para un crecimiento y maduración del sistema nervioso central, así como en la maduración ósea, pulmonar y cardíaca a lo largo de la vida fetal y neonatal¹.

El grupo más susceptible a los trastornos por deficiencia de yodo (**Tabla 1**) son las mujeres gestantes, los niños y las madres lactantes². Las necesidades de yodo son variables a lo largo de la vida (**Tabla 2**)²⁻⁵.

La Naciones Unidas reunidas en la Cumbre de la Infancia en 1990, firmaron un llamamiento universal para dar a cada niño un futuro mejor "el desarrollo de la salud infantil y su nutrición es nuestra primera tarea"² y como derecho humano básico de la infancia que "Todo niño tiene el derecho a una cantidad adecuada de yodo en su dieta" y "Toda madre debe tener una nutrición adecuada de yodo para evitar que el niño tenga un desarrollo mental afectado por una carencia de este micronutriente esencial". La adecuada ingesta de yodo materna también asegura que la madre aporte cantidades adecuadas de yodo a través de la leche durante la lactancia y, por lo tanto, "La lactancia materna es la mayor fuente de yodo para el niño y se debe promocionar la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida". Pero, el neonato puede encontrarse en una situación de deficiencia de yodo si la lactancia materna no es posible, como ocurre en la mayoría de los niños que nacen prematuramente y los niños en circunstancias especiales.

INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE YODO EN LAS MUJERES QUE PLANEAN UN EMBARAZO, EMBARAZADAS Y MUJERES LACTANTES

Diferentes sociedades científicas han recomendado ingestas para satisfacer las necesidades de yodo de mujeres no embarazadas, embarazadas y lactantes, que van desde 150 µg hasta 290 µg por día. El Consejo Internacional para el Control de los Trastornos de la Deficiencia de Yodo (ICCIDD), Organización Mundial de la Salud (OMS) y United Nations Children's Fund (UNICEF) recomendaron una ingesta diaria de yodo de 250 µg para las mujeres embarazadas y las que amamantan⁴. El Instituto de Medicina de EE. UU. estableció un aporte dietético recomendado de 220 µg al día para las mujeres durante el embarazo y 290 µg al día mientras amamantan. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria establece la ingesta adecuada entre las mujeres embarazadas y las mujeres lactantes a 200 µg/día⁶ (**Tabla 2**).

Suplementos orales

Hay varios tipos diferentes de suplementos de yodo orales disponibles. Los suplementos de micronutrientes múltiples, y las formulaciones prenatales, contienen 150 µg de yodo. Los preparados farmacológicos de yodo contienen 100 y 200 µg.

La guía de UNICEF recomienda una dosis anual única de 400 mg o una dosis diaria de 250 µg para mujeres embarazadas y lactantes (OMS 2017), mientras que las recomendaciones de EE. UU., Canadá y Australia sugieren 150 µg/día⁴.

Tabla 1. Trastornos por deficiencia de yodo en la gestación y la infancia.

Deficiencia de yodo durante el embarazo
<ul style="list-style-type: none"> Abortos, mortalidad fetal y perinatal aumentada Anomalías congénitas Retraso mental Cretinismo neurológico: sordera, sordomudez, diplejía espástica, estrabismo, retraso mental muy severo Cretinismo mixedematoso: talla baja, hipotiroidismo, retraso mental, alteraciones puberales
Deficiencia de yodo durante el periodo neonatal
<ul style="list-style-type: none"> Bocio Hipotiroidismo Hipotroxinemia Hipertirotropinemia
Deficiencia de yodo durante la Infancia y adolescencia
<ul style="list-style-type: none"> Bocio Hipotiroidismo Alteración del crecimiento y desarrollo Alteración desarrollo intelectual

Tabla 2. Recomendaciones mínimas y máximas de ingesta de yodo. Recomendaciones de suplementos. La dosis de yodo necesaria de manera diaria varía según las distintas etapas de la vida.

Grupo de edad	Edad	Ingesta de yodo mínima diaria ^{2,3}	Dosis de suplemento (μg/día)	Ingesta de yodo máxima diaria ^{2,3}
Prematuros		>30 μg/Kg		
Niños	0-12 meses	90 μg		200
	1-3 años	90 μg		200
	1-6 años	90 μg		300
	7-10 años	120 μg		600
	11-14 años	120 μg		900
Adultos		150 μg		1100
Mujeres embarazadas		250 μg		1100
Mujeres lactantes		250 μg	150 ⁴ 200 ^{7,8} 250 ^{2,3}	1100

Otras sociedades, la Sociedad Española de Endocrinología infantil y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad de Ginecología y Obstetricia recomiendan suplementación con 200 µg/día^{7,8}. No obstante, lo cierto es que la población de gestantes en España no es homogénea respecto al estado de la nutrición de yodo y que solo una minoría de mujeres consumen estos alimentos en la cuantía recomendada.

Las mujeres que consumen levotiroxina (LT_4) regularmente requieren yodo suplementario para el tiroides del feto.

Los aportes de yodo para ser efectivos en la gestación deben de comenzar lo antes posible, en se recomienda administrarlos simultáneos con el ácido fólico, y mantenerlos después del parto durante la lactancia materna.

Recomendaciones

- Todas las mujeres embarazadas deben ingerir aproximadamente 250 µg de yodo diariamente. Para lograr esta ingesta de yodo, las estrategias dependen del país (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia alta**)⁴.
- Las mujeres que están planeando un embarazo o que están actualmente embarazadas deben complementar su dieta con un suplemento oral diario mínimo de 150 µg de yodo en forma de yoduro de potasio. Esto se inicia de manera óptima 3 meses antes del embarazo (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**)⁴.

Límite máximo seguro para el consumo de yodo en mujeres embarazadas y lactantes

El Instituto de Medicina de EE. UU. ha definido el límite superior tolerable para la ingesta diaria de yodo como 1100 µg puede ser excesiva durante el embarazo⁵.

Algunos antisépticos tópicos contienen yodo, aunque la absorción sistémica generalmente no es clínicamente significativa en adultos, excepto en mujeres embarazadas, lactantes y niños menores de 2 años⁴.

El exceso de yodo, se asocia a una alta prevalencia de disfunción tiroidea, hipertirotropina y un aumento de recién nacidos hipertiroides e hipotiroidismo en niños expuestos al exceso de yodo de contrastes radiológicos⁹.

Recomendaciones

- Se deben evitar las dosis excesivas de yodo durante el embarazo.
- NO se deben utilizar desinfectantes yodados en las embarazadas, en el parto, durante la lactancia y en los niños menores de 2 años (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**).
- Debe evitarse la ingesta prolongada de yodo a partir de la dieta, algas marinas y los suplementos dietéticos que superen los 500 micro g diarios durante el embarazo (**Recomendación fuerte, Calidad de evidencia moderada**)⁴.

DEFICIENCIA DE YODO EN LA GESTACIÓN Y MUJERES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Debido al aumento de la producción de hormona tiroidea, el aumento de la excreción de yodo renal y las necesidades de yodo para el tiroides fetal, los requerimientos en la dieta son más altos en el embarazo²⁻⁵. Las mujeres con una ingesta adecuada de yodo antes y durante el embarazo tienen reservas suficientes de yodo intratiroideo y no tienen dificultad para adaptarse a la mayor demanda de hormona tiroidea durante la gestación. Sin embargo, en áreas de deficiencia de yodo incluso leve a moderada, las reservas de yodo, disminuyen desde el primero hasta el tercer trimestre del embarazo. El yodo, requerido para la nutrición infantil, se secreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres que amamantan también han aumentado sus necesidades dietéticas de yodo⁴.

De acuerdo con la OMS, los valores medios de yodo urinario para mujeres embarazadas entre 149 y 249 µg/l son consistentes con la ingesta óptima de yodo^{3,5}. Los grupos de mujeres embarazadas cuya UIC mediana son 50-150 µg/l se definen como deficientes (**Tabla 3**).

Tabla 3. Relación entre la ingesta de yodo y las medianas de las yodurias y su relevancia clínica (en la gestación, lactancia y menores de 2 años).

Mediana yoduria ($\mu\text{g/l}$)	Nutrición de yodo
Mujeres embarazadas	
<150	Insuficiente
150-249	Adecuado
230-499	Más que adecuado
≥ 500	Excesivo
Mujeres lactantes	
<100	Insuficiente
≥ 100	Adecuada
Niños menores de 2 años	
<100	Insuficiente
≥ 100	Adecuada

Fuente: Asociación Americana del Tiroides (<http://thyroid.org/iodine-deficiency>) (Zimmermann 2012).

Impacto de la deficiencia grave de yodo en la madre, el feto y el niño

En las primeras semanas la madre suministra al feto hormonas tiroideas para la etapa más crítica del desarrollo cerebral (10-12 semanas) y son esenciales para la migración neuronal, la mielinización y otros cambios estructurales del cerebro fetal^{1,9}. A partir de la semana 22-24, el feto empieza a sintetizar hormonas tiroideas, pero las hormonas maternas son imprescindibles hasta el final del embarazo¹.

La deficiencia de yodo en la dieta materna causa una alteración de la síntesis de la hormona tiroidea materna y fetal. Los bajos valores de tiroxina estimulan el aumento de la producción de TSH hipofisaria, y esto estimula el crecimiento de la glándula, lo que resulta en bocio materno y fetal.

Cuando la disfunción tiroidea ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central son irreversibles¹.

La deficiencia grave de yodo en mujeres embarazadas se ha asociado con mayores tasas de pérdida de embarazos, muerte fetal y aumento de la mortalidad perinatal e infantil, cretinismo, que se caracteriza por un deterioro intelectual profundo, sordomudez y parálisis motora⁴.

Impacto de la deficiencia leve a moderada de yodo en la madre, el feto y el niño

Las mujeres con deficiencia leve a moderada de yodo durante el embarazo tienen un mayor riesgo de desarrollar bocio y trastornos tiroideos, una reducción del peso de la placenta y del perímetrocefálico neonatal. La deficiencia de yodo materna leve a moderada también se ha asociado con trastornos de déficit de atención e hiperactividad en niños, así como con alteraciones en los resultados cognitivos³⁻⁵.

¿Los suplementos de yodo en el embarazo y la lactancia mejoran los resultados en la deficiencia de yodo?

Sí, la administración de yodo se inicia antes del embarazo en mujeres con deficiencia de yodo, se puede observar una mejor función tiroidea materna⁴.

En áreas con deficiencia grave de yodo, la administración de suplementos de yodo a las madres **antes de la concepción o al inicio del embarazo** da como resultado niños con mejor neurodesarrollo. La prevalencia de cretinismo y otras anomalías neurológicas severas y las tasas de mortalidad neonatal e infantil disminuyen⁴.

El momento de la administración de suplementos sea crítico porque los efectos beneficiosos del yodo en el desarrollo fetal parecían perderse si comenzaban los suplementos después de las 10-20 semanas de gestación.

DEFICIENCIA DE YODO EN LA INFANCIA

La deficiencia de yodo es preocupante en el recién nacido, el cual debe sintetizar suficientes hormonas tiroideas para hacer frente a sus necesidades, ya que los preparados para alimentación de neonatos a término y prematuros no siempre contienen el yodo necesario.

La deficiencia de yodo es uno de los principales factores que se asocian a la hipotiroxinemia, alteraciones de los parámetros de función tiroidea, e hipotroidismo neonatal transitorio¹.

Los lactantes prematuros y los niños en circunstancias especiales requieren deben recibir el aporte de yodo necesario bien en la lactancia materna o en

fórmulas que contengan yodo (**Tabla 4**)⁹. Cuando la ingesta de la madre durante el embarazo y la lactancia es correcta, la leche humana es la mejor fuente de yodo para el recién nacido y lactante⁹.

Se recomienda que el contenido de yodo en las fórmulas infantiles para prematuros sea de 20 µg/dl y de 10 µg/dl para fórmulas infantiles de inicio y continuación¹⁰.

Los 90 µg de yodo que necesita diariamente un niño desde el nacimiento hasta los 6 años de edad deben estar garantizados con la alimentación. A partir de los 6 meses este aporte de yodo podría ser deficitario al dejar de consumir leche materna o leche artificial especial para lactantes, tomar poco pescado marino y muy escasa cantidad de sal yodada.

Los niños se consideran por lo tanto como un grupo de riesgo de presentar deficiencia de yodo y de sufrir las consecuencias, independientemente del estado de aporte de yodo en el resto de la población.

Tabla 4. Recién nacidos en circunstancias especiales que se encuentren en riesgo de deficiencia de yodo y/o alteraciones de la función tiroidea y precisan de monitorización de la función tiroidea durante el periodo neonatal.

- Recién nacidos con peso al nacimiento <1500 g.
- Recién nacidos con enfermedad neonatal grave o que precisan dosis altas de medicamentos que puedan alterar la función tiroidea.
- Recién nacidos con nutrición parenteral exclusiva.
- Recién nacidos en los que se han utilizado desinfectantes yodados y cirugía mayor o que han recibido contrastes yodados en el periodo neonatal (radiología con contrastes o cateterismo cardíaco).
- Niños con síndrome de Down u otras malformaciones mayores.
- Niños con necesidades especiales: enfermedades crónicas, metabólicas y gastrointestinales, cardiopatías, trasplantes...

RECOMENDACIONES FINALES PARA LA INGESTA DE YODO

- La deficiencia de yodo es uno de los problemas de salud pública más fácilmente prevenibles.
- Es preciso informar a las madres y a los profesionales y se debería promover el consumo de alimentos ricos en yodo antes de la gestación.
- Las necesidades aumentadas de yodo durante la gestación junto al bajo consumo de sal en ese periodo, hace necesaria la suplementación para garantizar el aporte suficiente en caso de deficiencia de yodo².
- El suplemento con un preparado farmacológico que aporte 150-200 µg/día de yodo a toda mujer que pueda quedarse embarazada, durante el embarazo y la lactancia.
- Una deficiencia de yodo durante el desarrollo fetal y postnatal puede dar lugar a alteraciones del neuromotor, tanto más graves cuanto mayor sea la deficiencia, y en las primeras semanas de gestación.
- Los niños se consideran un grupo de riesgo de presentar deficiencia de yodo y de sufrir las consecuencias, independientemente del estado de yodo en el resto de la población.
- La leche materna, las fórmulas artificiales son las principales fuentes de yodo en los niños menores de 6 meses^{5,9}.
- La sal yodada debe ser utilizada por todos los miembros de la población después de 1 año de edad.
- Las políticas para la yodación de la sal y la reducción de la sal a <5 g/día son compatibles con las recomendaciones de disminuir el consumo de sal para prevenir las enfermedades cardiovasculares, es rentable y de gran beneficio para la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ares Segura S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014; 5. Suplemento 2. 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.255.
2. Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Guideline. World Health Organization 2014. ISBN: 978 92 4 150792 9.
3. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CMY, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011761. DOI: 10.1002/14651858.CD011761.pub2.
4. Alexander Erik K., Pearce Elizabeth N., Brent Gregory A., Brown Rosalind S., Chen Herbert, Dosiou Chrysoula, Grobman William A., Laurberg Peter, Lazarus John H., Mandel Susan J., Peeters Robin P., and Sullivan Scott. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 March; 27(3): 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
5. WHO recommendations. Iodine supplementation in pregnant and lactating women.2017. http://www.who.int/elenas/titles/guidance_summaries/iodine_pregnancy/en/
6. European Food Safety Authority (EFSA) P, Italy Article Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine EFSA Journal. 2014;12(5):3660 [57 pp.].
7. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinología y Nutrición. 2014;61(1): 27-3 . DOI: 10.1016/j.endonu.2013.05.004.
8. Guías de práctica clínica. Sociedad de Ginecología y Obstetricia. CONTROL PRENATAL DEL EMBARAZO NORMAL. Protocolo actualizado en Mayo de 2017. <http://www.sego.es/>
9. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine nutrition and iodine deficiency in term and pre-term newborns: iodine nutrition in newborns. Comprehensive Handbook of Iodine. Preedy VR et al (Eds.). Cap. 50: 477-86. Elsevier, New York, 2009.
10. Hume R, Lang K, Williams FLR. Iodine content of standard formula and specialized enteral preparations. Comprehensive Handbook of Iodine. Preedy VR et al. (Eds.). Cap. 41: 383-400. Elsevier, New York, 2009.

ACERCA DE LA FUNDACIÓN MERCK SALUD

La Fundación Merck Salud se creó en el año 1991 bajo el nombre de Fundación Salud 2000. Es una institución privada sin ánimo de lucro financiada por Merck, compañía líder en ciencia y tecnología especializada en las áreas de Healthcare, Life Science y Performance Materials.

El objetivo de la Fundación Merck Salud es promover la Investigación Biomédica en todas las disciplinas que contribuyen a la promoción de la Salud y fomentar el desarrollo de la Bioética y el Derecho Sanitario. La Fundación centra su actividad en cuatro pilares básicos: promoción de la Investigación; apoyo a la Bioética y el Derecho Sanitario; divulgación del conocimiento y promoción de la Salud como un derecho universal.





Fundación
Merck
Salud

Con la colaboración de:

MERCK