

Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo



DR. JESUS ROCCA NACION
EDITOR CIENTÍFICO

**MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO**

MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

DR. JESUS ROCCA NACION
EDITOR CIENTÍFICO

© Merck Serono Perú
Primera edición: Lima, Mayo 2014
Producción editorial: Mujica y Asociados S.A.C.
Diseño y diagramación: ART MAKER S.R.L. Telf 4707050

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú No 2014-07170

MERCK PERUANA S.A. ha apoyado de forma incondicional la publicación de este libro. Sin embargo, los contenidos y temática de la presente publicación son de total responsabilidad de los autores.

Esta publicación podrá ser reproducida en su totalidad solo con autorización previa del Editor científico. Podrá ser reproducida parcialmente previa autorización expresa de los autores, y dando el crédito a la fuente de origen.

AGRADECIMIENTO

Mi más sincero agradecimiento a todos los distinguidos médicos que colaboraron en la elaboración del presente libro. Sin su paciencia y dedicación no se hubiera obtenido tan preciada obra, que estoy seguro será de mucha utilidad para todos los médicos y profesionales afines que deseen conocer más sobre los problemas relacionados al hipotiroidismo.

Debo también agradecer al Laboratorio Merck Serono Perú por su valiosa ayuda, sin la cual no hubiera sido posible la culminación del presente proyecto.

Por último, agradecer a mi esposa e hijos por todo el apoyo brindado, son mi fortaleza.

Dr. Jesus Rocca Nacion
Editor científico

PRESENTACIÓN

AGRADECIMIENTO

CONTENIDO

PRÓLOGO

Dr. Jaime E. Villena Chávez

	Pag.
LA PROBLEMÁTICA DEL HIPOTIROIDISMO: A MANERA DE INTRODUCCIÓN <i>Dr. Jesus Rocca Nacion</i>	17
1/ FISIOLÓGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS <i>Dr. Humberto Alvizuri Zecenarro</i>	21
2/ SÍNDROME DE HIPOTIROIDISMO <i>Dr. Juan Godoy Junchaya</i>	31
3/ HIPOTIROIDISMO PRIMARIO: SIGNOS Y SÍNTOMAS <i>Dr. Jesus Rocca Nacion</i>	39
4/ DEFICIENCIA DE YODO E HIPOTIROIDISMO <i>Dr. Eduardo A. Pretell Zárate</i>	49
5/ DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO DEL HIPOTIROIDISMO <i>Dr. Carlos Monjoy Ortega</i>	57
6/ TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CLÍNICO <i>Dr. Rolando Vargas Gonzales</i>	65
7/ HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO <i>Dra. Gloria Larrabure Torrealva</i>	73
8/ HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: ETIOLOGÍA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO <i>Dr. Carlos M. del Águila Villar</i>	81
9/ HIPOTIROIDISMO INFANTO-JUVENIL <i>Dr. Oswaldo Núñez Almache</i>	93
10/ HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HSC) <i>Dr. Héctor Valdivia Carpio</i>	99
11/ MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL HIPOTIROIDISMO <i>Dra. Gabriela Brenta</i>	113
12/ HIPOTIROIDISMO EN EL ANCIANO <i>Dr. César Delgado Butrón y Dr. César Delgado Torres</i>	123
13/ DIABETES MELLITUS 2 E HIPOTIROIDISMO <i>Dra. Gabriela Brenta</i>	131

SOBRE LOS AUTORES

DOCTOR HUMBERTO ALVIZURI ZECENARRO. Endocrinólogo de la ciudad del Cusco. Estudió en la Universidad Nacional de San Antonio Abad y labora en el Hospital Antonio Lorena de dicha ciudad, desempeñándose actualmente como jefe del Servicio de Endocrinología. También es endocrinólogo de la Clínica Dr. Víctor Paredes del Cusco y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Antonio Abad.

DOCTORA GABRIELA BRENTA. Endocrinóloga adscrita del Servicio de Endocrinología y Metabolismo de la Unidad Asistencia Dr. César Milstein de Buenos Aires y es miembro del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y del Comité Científico de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides. Actualmente coordina el grupo de trabajo de elaboración de las guías de disfunción tiroidea de la mencionada sociedad y realiza tareas docentes de pre y posgrado en la Universidad de Buenos Aires. El área de investigación clínica de la Dra. Brenta abarca el efecto cardiovascular y metabólico de las hormonas tiroideas y ha publicado numerosos trabajos científicos en revistas médicas indexadas. Asimismo, ha brindado conferencias sobre este tema en congresos de tipo internacional y participa como revisor de trabajos científicos en revistas extranjeras.

DOCTOR CARLOS DEL ÁGUILA VILLAR. Endocrinólogo pediatra del Instituto de Salud del Niño de Lima y miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica y de la Sociedad Peruana de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Actualmente es jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo de dicha institución y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

DOCTOR CÉSAR DELGADO BUTRÓN. Endocrinólogo de la ciudad de Arequipa. Doctor en Medicina, es miembro de la Sociedad Peruana de Endocrinología y Profesor Emérito de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. El Dr. Delgado Butrón es Académico de número de la Academia Nacional de Medicina y tutor de muchos trabajos científicos de la especialidad.

DOCTOR CÉSAR DELGADO TORRES. Endocrinólogo de la ciudad de Arequipa. Formado en la Universidad Nacional de San Agustín, realizó estudios de posgrado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Además el Dr. Delgado es médico internista graduado en la misma Universidad de San Marcos. Actualmente labora en el Hospital Carlos Alberto Seguí de EsSALUD de Arequipa y es profesor de Endocrinología de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

DOCTOR JUAN GODOY JUNCHAYA. Hizo sus estudios de especialización en Endocrinología en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Actualmente se desempeña como endocrinólogo del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión del Callao y es investigador principal de la Unidad de Investigación de dicho hospital. Fue presidente de la Asociación Peruana de Diabetes y es docente del capítulo de Endocrinología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

DOCTORA GLORIA LARRABURE TORREALVA. Endocrinóloga del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima (Maternidad de Lima). Hizo su especialidad en el Hospital Nacional Dos de Mayo por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. En la actualidad se desempeña como coordinadora del subcomité de Enfermedades Crónicas del Colegio Médico del Perú y profesora de pre y posgrado de Medicina Interna y de Gineco-obstetricia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

DOCTOR CARLOS MONTJOY ORTEGA. Endocrinólogo de la ciudad de Chiclayo. Hizo sus estudios en la Universidad Peruana Cayetano Heredia y realizó estudios de posgrado de la especialidad en el Hospital Puerta de Hierro de la Universidad Autónoma de Madrid. Fue jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo de Chiclayo. Actualmente se desempeña como endocrinólogo de la Clínica Chiclayo.

DOCTOR OSWALDO NUÑEZ ALMACHE. Endocrinólogo pediatra del Instituto de Salud del Niño. Magister en Docencia e Investigación en Salud, es miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica. Actualmente es asistente del Servicio de Endocrinología del Instituto de Salud del Niño y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

DOCTOR EDUARDO PRETELL ZARATE. Endocrinólogo, fue jefe de Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia y Ministro de Salud durante el gobierno del presidente Paniagua (2000-2001). Es profesor emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y actualmente es coordinador regional para América de la International Council for Control of Iodine Deficiency Disorder (ICCIDD). El Dr. Pretell ha sido reconocido a nivel internacional por su sobresaliente trayectoria. Recibió, entre otros, el Premio Reina Sofía (1996) otorgado por el Gobierno Español; la Orden “Hipólito Unánue” en el grado de Gran Cruz (2009) por el gobierno del Perú; y el premio internacional “The Abraham Horwitz Award” (2009), otorgado por la Fundación Panamericana para la Salud y Educación y la Organización Panamericana de la Salud, en reconocimiento a su contribución para la eliminación sostenida de la deficiencia de yodo como problema de salud pública en las Américas.

DOCTOR JESUS ROCCA NACION. Endocrinólogo formado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hizo su especialidad en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima, donde se desempeñó como endocrinólogo hasta el año 2010. El Dr. Rocca fue profesor de Endocrinología de las universidades particulares San Martín de Porras, Ricardo Palma y Científica del Sur, hizo estudios de maestría en Educación en la Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle y realizó una pasantía en Endocrinología Pediátrica en el Instituto de Salud del Niño durante el año 2000. Actualmente labora como endocrinólogo de la Clínica Ricardo Palma.

DOCTOR HÉCTOR VALDIVIA CARPIO. Endocrinólogo, ha sido jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo y presidente de la Asociación Peruana de Diabetes. Recibió el Premio Hipólito Unánue en Medicina (1996) por sus investigaciones en la epidemiología de la DM1 y sus variantes genotípicas. Profesor principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Dr. Valdivia ha sido tutor de residentes de Endocrinología por muchos años en el Hospital Nacional Dos de Mayo y asesor científico de tesis y trabajos de investigación en la materia.

DOCTOR ROLANDO VARGAS GONZALES. Endocrinólogo de la ciudad de Piura. Actualmente es jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Cayetano Heredia EsSALUD de Piura y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Piura. También es Director del Instituto Médico Especializado en Diabetes e investigador principal del Centro de Investigación de Piura y del Centro de Investigación de Endocrinología y Trastornos Metabólicos de la misma ciudad.

PRÓLOGO

El bocio ha acompañado a la humanidad desde tiempos remotos condicionado por la deficiencia de yodo, particularmente en zonas montañosas, llevándola a tratarlo empíricamente con algas marinas y tiroides animal desecada, muchos años antes que Courtois descubriera el yodo, Coindet lo usara en el tratamiento de esta patología, Chatin estableciera que esta afección se previene con yodo y Marine demostrara que este elemento es necesario para el funcionamiento de la tiroides.

Después de la descripción de la tiroides por Wharton, de los cuadros clínicos de tirotoxicosis por Parry, Graves y von Basedow, del hipotiroidismo por Gull y Ord, y de la infiltración linfocitaria de la tiroides por Hashimoto en 1912, se asiste al tratamiento del hipotiroidismo con tiroides desecada por Murray y posteriormente con levotiroxina gracias a Harrington y Berger.

El estudio de la epidemiología de la patología tiroidea en el siglo pasado ha demostrado la significativa prevalencia del bocio nodular, de la tirotoxicosis y especialmente del hipotiroidismo, el cual altera la calidad de vida de las personas afectadas condicionando mayor frecuencia de morbimortalidad, particularmente en el área cardiovascular, de no ser tratado regularmente.

En esta ocasión, Merck Serono Perú pone a consideración del gremio médico este Manual de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo que cuenta con la distinguida participación de endocrinólogos nacionales e invitados extranjeros y es publicado con la finalidad de difundir los lineamientos básicos de su prevalencia, etiología, presentación clínica y tratamiento.

En el primer capítulo, Alvizuri describe en forma sucinta la biosíntesis, transporte, metabolismo periférico y las acciones genómicas y no genómicas de las hormonas tiroideas, incidiendo en los efectos fisiológicos y en el control extrínseco e intrínseco de su funcionamiento. Godoy introduce al tema central, en el segundo capítulo, definiendo el síndrome de hipotiroidismo, su clasificación, epidemiología, etiología y factores de riesgo. Rocca continúa en el tercer capítulo con la descripción de la repercusión fisiológica y clínica del déficit de hormonas tiroideas en el cuerpo humano. Posteriormente, Brenta describe en detalle las manifestaciones y riesgo cardiovasculares de los pacientes afectados.

Pretell escribe con la solvencia y autoridad de haber dedicado una vida al estudio de la epidemiología de la deficiencia de yodo en nuestro país, desde el Instituto de Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del establecimiento del Programa del Control de los Desordenes Ocasionados por la Deficiencia de Yodo en el Ministerio de Salud, para su solución con el uso del aceite yodado y la suplementación del yodo en la sal, que culminó en el reconocimiento por parte de la UNESCO de la erradicación de esta deficiencia en nuestro país y su distinción internacional.

Montjoy se encarga de delinear el diagnóstico actual del hipotiroidismo, describiendo la metodología de la determinación y los valores referenciales del TSH, la variación de ésta en el embarazo, el uso preferencial del T4 libre, la utilidad de la determinación de los anticuerpos antitiroideos, la variación de los exámenes clínicos rutinarios con el hipotiroidismo y su inespecificidad, la importancia de la valoración morfológica con la ecografía y elastografía, culminando con la descripción de las drogas que con

mayor frecuencia afectan la fisiología tiroidea. Vargas, en el sexto capítulo, escribe los lineamientos del tratamiento farmacológico, los factores que intervienen en la variabilidad de la dosis de reemplazo, la biodisponibilidad de la tiroxina, su empleo en condiciones especiales como son el embarazo y el paciente con enfermedad cardíaca y las drogas que pueden interferir con ella.

Uno de los aciertos del presente Manual es el de dedicar un espacio aparte para describir la presentación e impacto del hipotiroidismo durante los diferentes etapas de la vida. Es así que del Águila aborda el hipotiroidismo congénito, su prevalencia, etiología, presentación clínica y su tratamiento precoz, incidiendo en la importancia de los programas de detección temprana de esta patología devastadora. Núñez hace lo propio en el capítulo dedicado al diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo infanto-juvenil y Larrabure en el capítulo 7, escribe sobre la fisiología del eje hipofiso-tiroideo y de la unidad funcional materno-feto-placentaria, la naturaleza cambiante de los niveles de las hormonas tiroideas durante el embarazo, las consecuencias del hipotiroidismo no tratado y el ajuste apropiado del tratamiento durante la gestación, resumiendo las condiciones que ameritan el despistaje de enfermedad tiroidea en las gestantes. Delgado Butrón y Delgado Torres revisan los cambios en la fisiología tiroidea en el adulto mayor, destacan la mayor prevalencia del hipotiroidismo en este grupo etario, las particularidades de su presentación clínica y los cuidados que hay que tener en cuenta en el reemplazo con hormona tiroidea.

Valdivia enfrenta un tema polémico y de revisión continua, la variedad subclínica, su prevalencia, poblaciones en riesgo, consecuencias cardiovasculares, cognitivas y sobre la salud reproductiva; y la identificación de los que tienen que ser tratados y cómo debe monitorizarse esta terapia.

El capítulo final está dedicado a la cada vez mayor evidencia de la relación del hipotiroidismo y la diabetes tipo 2. A cargo de Brenta, se describe la bidireccionalidad de esta relación, la influencia de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo hidrocarbonado y viceversa, así como la importancia de la resistencia a la insulina presente en el hipotiroidismo y como condicionante de mayor frecuencia de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides y el mayor riesgo de complicaciones microvasculares y cardiovasculares del diabético portador de hipotiroidismo subclínico no tratado.

Creo que el presente manual será de gran utilidad como fuente de consulta para médicos de atención primaria, internistas y endocrinólogos, para un mejor diagnóstico y tratamiento de sus pacientes e incrementará el acervo científico y editorial en nuestro país.

Dr. Jaime E. Villena Chávez

Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

Endocrinólogo. Hospital Nacional Cayetano Heredia

Académico de Número. Academia Nacional de Medicina

Presidente. Sociedad Peruana de Endocrinología

LA PROBLEMÁTICA DEL HIPOTIROIDISMO: A MANERA DE INTRODUCCIÓN

Dr. Jesus Rocca Nacion

Cinco por ciento de la población mundial padece de hipotiroidismo. Sin embargo, si tenemos en cuenta que por cada paciente diagnosticado existen dos subclínicos y/o sin diagnosticar, es probable que esta cifra pueda llegar a un diez por ciento y extenderse incluso a un quince por ciento si nos referimos a personas mayores de 60 años.

El hipotiroidismo es un problema mayoritariamente de la mujer, principalmente en edad reproductiva (20 a 40 años), por lo cual el recién nacido puede verse afectado seriamente si la madre no ha sido diagnosticada y tratada adecuadamente.

Las hormonas tiroideas son críticas para el desarrollo cerebral. Sin hormonas tiroideas el crecimiento y la diferenciación axonal y dendrítica es nula. Un niño recién nacido hipotiroideo, si no es tratado antes del primer mes de vida, invariablemente tendrá diversos grados de deterioro cognitivo.

Siendo de vital importancia las hormonas tiroideas para el crecimiento y desarrollo corporal, se comprende el porqué la glándula tiroidea es la glándula más grande del cuerpo humano, y también el porqué de su regulación tremendamente fina.

Esta regulación se da por un mecanismo de retroalimentación negativa entre la T3 y el receptor de hormonas tiroideas a nivel pituitario e hipotalámico. Estos receptores son más sensibles a los pequeños cambios de los niveles séricos de las hormonas tiroideas y una muy pequeña disminución de T3/T4 puede producir una elevación de la TSH/TRH mucho antes que bajen de manera importante y objetivable los niveles de hormonas tiroideas en la sangre; este fenómeno se denomina hipotiroidismo subclínico.

Las hormonas tiroideas tienen que mantenerse en niveles séricos normales para que todas las demás glándulas, tejidos y órganos del cuerpo humano trabajen adecuadamente. Si dichas hormonas tiroideas están disminuidas la maquinaria enzimática se verá enlentecida y todas las funciones corporales desde la piel hasta el cerebro se verán perjudicadas.

Como se puede ver, tanto la T3 como la T4 son importantes, sin embargo la T3 es la hormona biológicamente activa y es la que se unirá con el receptor de hormonas tiroideas a nivel del núcleo celular, conllevando las acciones genómicas de éstas. Dado que la mayoría de las hormonas tiroideas sintetizadas y liberadas hacia la sangre son T4, significa que existe una conversión muy importante de T4 a T3 en la sangre, en la mayoría de órganos e inclusive a nivel intracelular, esta conversión está dada por las desyodinasas¹.

Para la síntesis de hormonas tiroideas se requiere de yodo orgánico, por lo cual existe un sistema enzimático que se encarga de transformar el yodo inorgánico de la dieta a orgánico, y ese es el sistema de peroxidasas. Algunos individuos presentan deficiencias de algunas de estas enzimas (dishormonogénesis), hecho que trae como consecuencia

1 T3: triyodotironina; T4: tetrayodotironina o tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroidea; TRH: hormona liberadora de tirotrópina o de TSH.

diversos grados de deficiencia en la biosíntesis de las hormonas tiroideas, con el hipometabolismo subsecuente. Estos problemas generalmente son de índole hereditario y se presentan desde el nacimiento o durante la niñez.

En ciertas zonas de nuestra selva y serranía todavía se consume sal no yodada o llamada comúnmente sal de piedra. Por ello los pobladores son muy vulnerables a los desórdenes por deficiencia de yodo, como el bocio endémico, entidad por la cual más del 10% de una población determinada se ve afectada de bocio y diversos grados de hipotiroidismo, cuya expresión máxima de deficiencia de hormonas tiroideas y deterioro del desarrollo neurológico se da cuando un niño al nacer desarrolla el llamado cretinismo endémico.

Actualmente, gracias a la yodación de la sal, estos problemas se presentan con mucha menos frecuencia. Sin embargo, lo que se observa ocasionalmente es el hipotiroidismo congénito, cuyas causas más importantes son la disgenesia tiroidea, como por ejemplo: la ectopia tiroidea, la hipoplasia y aplasia tiroidea. Con menor frecuencia: están las dishormonogénesis, las hipertirotropinemias transitorias y la deficiencia selectiva de TSH.

Como las hormonas tiroideas son vitales para el desarrollo cerebral, incluso hasta muchos años después de nacer, es imprescindible realizar un diagnóstico correcto y precoz de un hipotiroidismo neonatal. Muchas veces al nacer el niño no presenta ningún estigma clínico y más bien estos se van presentando en las semanas siguientes de vida. Por ello, ante algún síntoma o signo de alarma, como falta de cierre de la fontanela posterior, llanto ronco, hipotonía, problemas en la deglución, hernia umbilical o ictericia neonatal prolongada, siempre debemos solicitar un dosaje de T4 libre y TSH.

En la actualidad es recomendable que a todo niño al nacer deba realizársele un dosaje de T4 libre y TSH entre los 3 y 5 días de vida, con mayor énfasis en hijos de mujeres que padecen alguna disfunción tiroidea autoinmune, que tengan algún desorden autoinmune o hayan tomado fármacos durante la gestación que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas como los antitiroideos orales.

Cuando el hipotiroidismo se presenta durante la infancia o la adolescencia las causas son diferentes al del recién nacido, siendo las autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto) las más frecuentes, pero también no es infrecuente encontrar casos de defectos enzimáticos o de tiroides ectópicas tanto a nivel lingual como submandibular. Estas tiroides ectópicas pueden ser confundidas con tumores de la región cervical o con quistes del conducto tirogloso, por lo cual siempre la evaluación por un especialista debe ser efectuada.

La mayoría de los niños afectados de hipotiroidismo presentan los síntomas y signos clásicos de hipotiroidismo, sin embargo, muchas veces sólo se observa en ellos enlentecimiento de su crecimiento, incremento de peso o simplemente disminución del rendimiento escolar, datos que deben hacer sospechar de la presencia de este problema. Existen en la edad pediátrica niños que tienen más riesgo de desarrollar hipotiroidismo, como por ejemplo las niñas que padecen de síndrome de Turner, los niños con síndrome de Down, o los que tienen diabetes mellitus tipo 1. En ellos es recomendable realizar evaluación de su función tiroidea con cierta frecuencia.

En el adulto generalmente los pacientes tienen gran parte del espectro clínico del hipotiroidismo, y dado que el sexo femenino es el que más se afecta, muchas veces se suele objetivar problemas en la fertilidad, hiperprolactinemia con o sin galactorrea, diversos grados de androgenización, que inclusive puede llegar al síndrome de ovario poliquístico. Por fortuna todo ello suele remitir o mejorar grandemente con el reemplazo hormonal.

También es frecuente que un paciente con hipotiroidismo se asocie a hipercolesterolemia, incremento de homocisteína, elevación de la presión arterial diastólica y alteraciones de la función endotelial, hechos que le confieren un incremento importante de su riesgo cardiovascular, tanto en los pacientes con hipotiroidismo sintomático como en los subclínicos.

La anemia, el incremento de peso, la alopecia, el vitíligo, los trastornos menstruales y los dolores articulares de diversa intensidad pueden presentarse en las pacientes afectadas de hipotiroidismo, muchas veces, uno de ellos puede predominar y el paciente suele estar siendo evaluado por diversos especialistas sin que se resuelva su problema de fondo.

Esto puede ser crítico en los pacientes mayores de 60 años, dado que el cansancio, la hipersomnolia, las alteraciones de la esfera cognitiva, la piel seca, la caída del cabello, el estreñimiento y la lentitud del movimiento pueden ser aducidos “a los problemas de la edad”, por lo cual es recomendable que toda persona que tenga más de 50 años realice con cierta frecuencia evaluación de su función tiroidea, dado que la frecuencia de hipotiroidismo clínico y subclínico se acrecienta a medida que avanza la edad.

Durante la gestación el hipotiroidismo puede presentarse con mayor frecuencia, principalmente cuando la mujer presenta antecedente familiar de desórdenes tiroideos autoinmunes como enfermedad de Graves Basedow o tiroiditis de Hashimoto, pero también cuando la gestante tiene el antecedente de padecer de algún desorden autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vitíligo, diabetes mellitus tipo 1 o anemia perniciosa. También son mujeres de alto riesgo aquellas que tienen bocio difuso o exoftalmos, debido a que pueden asociarse a alguna enfermedad tiroidea latente o no diagnosticada.

Muchas de estas pacientes tienen también el riesgo de desarrollar una disfunción tiroidea en el periodo *postpartum*, llámese hipertiroidismo y/o hipotiroidismo, cuadro que comúnmente se conoce como tiroiditis post-partum; sin embargo, también puede ser el inicio de una tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves Basedow. Estos problemas se acrecientan más cuando las mujeres tienen anticuerpos antitiroideos positivos en plena gestación.

El reemplazo de hormonas tiroideas debe realizarse en todo paciente con hipotiroidismo clínico, el cual debe realizarse siempre con levotiroxina; a pesar de que la hormona biológicamente activa es la T3, no se recomienda dar esta hormona. La levotiroxina o T4 dada por vía oral se transforma en el organismo a T3 y esta conversión puede ser diferente en diversos órganos del cuerpo de acuerdo a la actividad de las desiodinasas.

En los casos de hipotiroidismo subclínico se recomienda dar levotiroxina siempre que los niveles de TSH estén por encima de 10 mUI/L; cuando es de 4 a 10 se debe de valorar el contexto del paciente. En este último caso, las guías actuales recomiendan dar reemplazo con levotiroxina cuando el paciente presenta antecedente de tiroidectomía parcial, haber recibido terapia con yodo radiactivo, la paciente tiene deseos de gestar, va a ser sometida a fertilización *in vitro*, presentase un bocio, padezca de hipercolestoremia o su riesgo cardiovascular sea importante. Además, igualmente, si existiese el antecedente de irradiación en la región cervical, padezca una enfermedad autoinmune de fondo (por ejemplo lupus eritematoso sistémico, vitíligo, anemia perniciosa o diabetes tipo 1), o tenga anticuerpos antitiroideos positivos.

FISIOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Dr. Humberto Alvizuri Zecenarro

EJE HIPOTÁLAMO HIPÓFISIS TIROIDEO

La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación de dos hormonas, la T4 (tiroxina, 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina) y la T3 (3,5,3'-triyodo-L-tironina). Esta función es regulada por mecanismos extrínsecos donde interviene la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y por mecanismos intrínsecos, básicamente por un mecanismo de autorregulación.

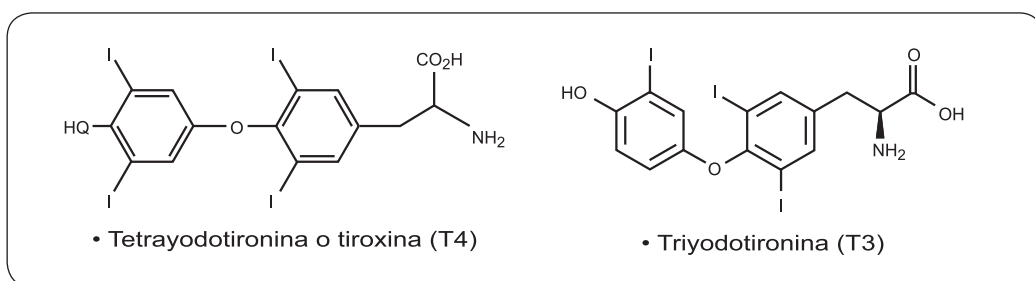


Fig.1.1. Estructura molecular de las hormonas tiroideas

CONTROL EXTRÍNSECO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) es una hormona glucoproteica que se produce en las células tirotrópicas de la glándula hipófisis. Esta hormona cumple varias funciones sumamente importantes en la glándula tiroides, entre ellas, aumenta la captación de yoduro y la síntesis de tiroglobulina, su yodación y acoplamiento, la endocitosis de la tiroglobulina yodada y su proteólisis; inclusive una estimulación crónica por TSH aumenta la actividad de transcripción y traducción, con el resultado final de hiperplasia y bocio.

La producción de TSH por las células tirotrópicas de la adenohipófisis está regulada por factores supresores y estimuladores.

FACTORES SUPRESORES DE CONTROL DE LA TSH

Es ejercido por las hormonas tiroideas mediante un mecanismo de retroalimentación negativo de asa corta (fundamentalmente la T3 inhibe la expresión del gen de la TSH). La T3 también actúa en el núcleo de las células hipotalámicas productoras de la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) mediante un mecanismo de retroalimentación negativo de asa larga, inhibiendo su secreción.

FACTORES ESTIMULADORES DE CONTROL DE LA TSH

La TRH es el factor hipotalámico más importante de liberación de TSH. La TRH es producida por las neuronas hipotalámicas de los núcleos supraóptico y paraventricular, ésta llega a la hipófisis anterior a través del sistema porta hipotálamo-hipofisiario. En la hipófisis actúa sobre receptores de membrana de las células tirotrópicas, estimulando tanto la síntesis como la secreción de TSH.

Existen otros factores hipotalámicos como la dopamina, noradrenalina, serotonina y la somatostatina que pueden inhibir la secreción de TSH, pero de menor efecto que la TRH. Los glucocorticoides también pueden afectar la secreción inhibiendo la TSH.

CONTROL INTRÍNSECO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides es capaz de regular la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormonas que sintetiza independientemente de la TSH. Si se administra cantidades elevadas de yodo, por encima de las cifras habituales, se reduce la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) dentro del citosol, en respuesta a la TSH, entonces disminuye la síntesis de hormonas tiroideas; este fenómeno se conoce como efecto de "Wolff-Chaikoff". Este efecto generalmente es transitorio, porque la glándula tiroidea normalmente dispone de un mecanismo de escape, consistente en la reducción del transporte activo de yodo, a los pocos días de la sobrecarga yodada. Por este mecanismo, la glándula tiroidea, ante una sobrecarga de yodo evita primero el hipertiroidismo y posteriormente por el mecanismo de escape evita el hipotiroidismo que podría resultar de un bloqueo prolongado.

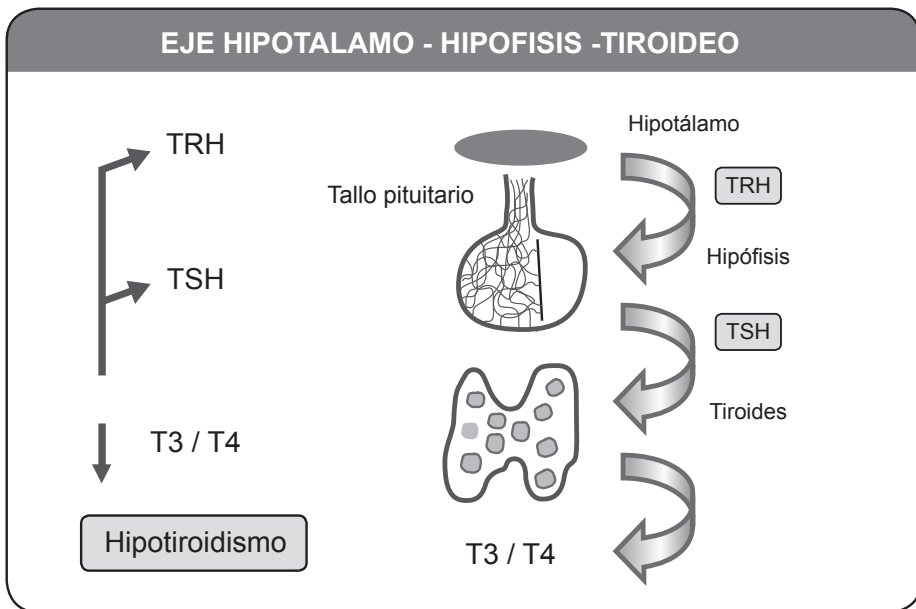


Fig. 1.2. Ilustración del Eje Hipotálamo Hipófisis Tiroideo. El Hipotálamo secreta la TRH, que atraviesa el tallo pituitario y estimula la liberación de TSH a nivel de la Adenohipófisis. A su vez la TSH estimula a la glándula tiroides para que secrete la T4 y T3 los cuales van hacia la circulación. (Adaptado por el Dr. Jesus Rocca)

ASPECTOS GENERALES DE LA BIOSÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

La biosíntesis de hormonas tiroideas (T3 y T4) se realiza en la interfase célula-coloide, en la membrana apical de la célula tiroidea, sobre una proteína estructural que es la tiroglobulina (TG) con la intervención de una enzima microsomal, la peroxidasa tiroidea (TPO) y en presencia de una fuente de H_2O_2 .

La biosíntesis de las hormonas tiroideas abarca un gran número de procesos e implica diversos componentes:

1. Transporte activo de yodo al lumen de las células tiroideas
2. Sistema generador de H_2O_2 , necesario para la actividad de la peroxidasa tiroidea (TPO)
3. Síntesis y actividad de la TPO
4. Síntesis de la tiroglobulina y su almacenamiento en el lumen del folículo tiroideo
5. Yodación de la membrana apical
6. Acoplamiento de los residuos yodados para formar T3 y T4
7. Endocitosis del coloide y proteólisis de la tiroglobulina
8. Desyodación de yodotirosinas por desyodasas tiroideas y reutilización del yodo liberado para una nueva síntesis de hormonas tiroideas
9. Secreción de hormonas tiroideas en el sistema circulatorio

Todo este proceso está controlado principalmente por la TSH, así como el yoduro, factores de crecimiento y la insulina.

La síntesis de T3 y T4 se inicia con la yodación de un aminoácido, la tirosina, para lo cual es indispensable un aporte adecuado de yodo. El yodo se ingiere en forma de yoduros con los alimentos. La cantidad diaria necesaria es aproximadamente 75 μg . Normalmente se ingiere con los alimentos, aproximadamente 100 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, por lo menos en regiones no carentes de yodo.

La mayor parte del yoduro ingerido se absorbe en el intestino delgado y es transportado por la sangre unida a una proteína. La glándula tiroidea capta el yodo sanguíneo mediante un mecanismo activo que requiere TSH y lo concentra de tal modo que, en condiciones normales, hay una relación de 20:1 entre la concentración de yodo tiroideo y de yodo plasmático. Las dos terceras partes del yodo ingerido se elimina por la orina y el resto por la leche, la saliva y el intestino.

El yoduro, una vez dentro de las células glandulares, es oxidado por la tiroperoxidasa que lo convierte en yodo libre que pasa rápidamente como tal, al coloide folicular, donde se realiza la síntesis de las hormonas.

En los folículos hay una proteína, la tiroglobulina, que contiene gran número de radicales tirosilo. Una molécula de tiroglobulina se une progresivamente con uno o dos átomos de yodo para formar monoyodo-tirosina (MIT) o diyodo-tirosina (DIT). Del posterior acoplamiento de tirosina yodada con liberación de un residuo de alanina, resultan las hormonas

tiroideas. Así, de la unión de dos moléculas de DIT resulta la tetrayodotironina o tiroxina (T4) y de la unión de una molécula de DIT con una de MIT se forma la triyodotironina (T3).

El paso de T3 y T4 del foliculo a la sangre requiere la liberación previa de tiroglobulina, lo que se efectúa bajo el efecto de una proteasa, enzima que rompe la cadena de aminoácidos que forman la tiroglobulina. La síntesis, liberación y paso a la sangre de T3 y T4, son estimulados por la TSH.

TRANSPORTE PLASMÁTICO Y DISTRIBUCIÓN TISULAR DE LAS HORMONAS TIROIDAS

La T3 y T4 circulan en sangre en su mayor parte unidas a proteínas plasmáticas. Aunque existen muchas proteínas transportadoras, como la albumina, la globulina de unión a la tiroxina (TBG) y la transtiretina (TTR o TBPA), estas presentan mayor afinidad por la T4 que por la T3 (de ahí que la vida media de desaparición del plasma de la T4 es de unos 7 a 8 días, y de la T3 es de 1 a 1,5 días).

Como consecuencia de la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas, se consigue aumentar las reservas de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y, quizás, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas (evitando el exceso en los tejidos).

La hormona unida a proteínas está en equilibrio reversible con una pequeña fracción no unida o "libre". Sólo la hormona libre está biológicamente disponible para los tejidos. Por consiguiente, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo están dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres.

PRODUCCIÓN EXTRATIROIDEA DE T3 (ACCIÓN DE LAS DESYODASAS)

La T4 es, en comparación con la T3, la que se secreta en mayor cantidad desde la glándula tiroidea. Sin embargo, la T3 es la que posee mayores efectos a nivel de los tejidos periféricos, por lo cual esta sería la verdadera hormona, o la forma activa, que actúa a nivel de los receptores nucleares. Podría considerarse a la T4 una pro-hormona, la que por desyodación se convertiría en T3.

Se conocen tres enzimas denominadas "desyodasas" (D1, D2 y D3), capaces no solo de catalizar la desyodación de T4, sino de las yodotironinas menos yodadas. Se diferencian entre sí por los tejidos en los que predominan, su preferencia por sustrato, requerimientos de cofactores, características cinéticas y sensibilidad a diferentes inhibidores.

- La desyodasa tipo 1 cataliza la conversión de T4 a T3 y de T3 a T2. Su principal rol es generar las concentraciones plasmáticas de T3 (su expresión en la tiroides también contribuye a la generación de T3). Además, tiene la capacidad de recu-

perar el yoduro de los derivados inactivos para su reutilización en la síntesis de hormonas tiroideas y es inhibida por el propiltiouracilo (PTU) ¹.

- La desyodasa tipo 2 también convierte T4 en T3; se expresa primordialmente en el cerebro, adenohipofisis y tejido graso pardo (conocido también como tejido adiposo marrón). Esta enzima es la responsable de la producción intracelular de T3 en los tejidos periféricos a partir de la T4 circulante, y no es afectada por el PTU.
- La desyodasa tipo 3 cataliza la desyodación de T4 convirtiéndola en T3 reversa (rT3). Esta enzima se expresa en niveles bajos en todos los tejidos, pero su expresión es más elevada en el sistema nervioso central (SNC), la piel, la placenta y el útero gestante. Su actividad incrementada es síntoma de presencia de ciertos carcinomas, incluyendo hepatocarcinoma, hemangioma y carcinoma de células basales.

Para que la acción tiroidea sea efectiva en el organismo, el eje tiroideo depende fundamentalmente de la conversión periférica de T4 en T3 por parte de las desyodasas específicas de tironina (ya que el producto principal de la glándula es T4, pero la forma activa es T3). La mayor parte de esta conversión se produce en el hígado, riñones y el músculo esquelético, puesto que estos son tejidos con un alto y rápido intercambio con el plasma. Este proceso provee de T3 a los demás tejidos que son incapaces de realizar esta conversión o tienen una producción insuficiente.

RECEPTORES DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas poseen como principal mecanismo de acción las modificaciones a nivel génico, ya sea aumentando y/o inhibiendo la expresión de determinados genes.

Para poder ejercer estas modificaciones genómicas estas hormonas deben unirse a sus receptores, los cuales se encuentran dentro de las células dianas, un grupo de receptores integrantes de la superfamilia de receptores nucleares. Se conocen actualmente casi una docena de isoformas de los receptores para las hormonas tiroideas, sin embargo, no todos ellos son funcionales, inclusive algunos de ellos tienen una localización mitocondrial.

Las hormonas tiroideas para ejercer su acción en las células diana deben encontrar estos receptores en el núcleo celular, por ello es indispensable que atraviesen la bicapa de lípidos de las células; se han descrito varios mecanismos del pasaje por la membrana plasmática.

Por un lado se asume que por el carácter hidrofílico de estas hormonas, éstas atravesarían la membrana plasmática por difusión simple; por otro lado, se ha descrito el paso de estas hormonas mediante el mecanismo de endocitosis mediada por receptores. Más recientemente se ha postulado la presencia de transportadores de membrana, que permitirían el acceso de estas hormonas al citosol de las células diana; la más relevante desde el punto de vista fisiopatológico es *monocarboxylate transporter 8* (MCT8), proteína que transporta de manera muy específica T4 y T3, teniendo un papel importante no sólo en la acción celular de las hormonas tiroideas, sino también en su secreción por la tiroides.

1 El propiltiouracilo es un antitiroideo, bloquea la síntesis de hormonas tiroideas y, al igual que el metimazol, se utiliza para el tratamiento del hipertiroidismo.

El MCT8 es una proteína esencial para el transporte de T3 al cerebro, principalmente por su localización en la barrera hematoencefálica. Los individuos con una mutación MCT8 tienen retraso en la mielinización, que se cree que es causada por la acción de deterioro de la hormona tiroidea en los oligodendrocitos. MCT8 se expresa en el hipotálamo, un importante sitio de integración de la retroalimentación de la hormona tiroidea y la regulación de genes (Alkemade et al. 2011).

ACCIONES GENÓMICAS Y NO GENÓMICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas regulan aspectos importantes del desarrollo del metabolismo de casi todos los tejidos de vertebrados. Los efectos de las hormonas tiroideas donde interactúan con sus receptores, se les ha denominado “acciones genómicas”, y aquellas acciones donde no median los receptores, se les ha denominado “acciones no genómicas”. Dentro de sus acciones se destacan las siguientes:

ACCIONES GENÓMICAS

Las acciones genómicas son las mejor conocidas de cuantas ejercen las hormonas tiroideas, y consisten en la regulación de la transcripción de genes diana a través de la unión de la T3 a receptores nucleares específicos, denominados receptores alfa y receptores beta de hormonas tiroideas.

La hormona tiroidea actúa regulando la tasa de transcripción de genes: la acción fundamental de las hormonas tiroideas se ejerce a nivel del núcleo celular mediante regulación de la transcripción. De esta forma, las hormonas tiroideas controlan la expresión regional y temporal de un gran número de genes que participan en numerosos procesos fisiológicos.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En general, se puede resumir los efectos de las hormonas tiroideas sobre los distintos órganos y procesos del organismo de la siguiente forma:

1. Aumentan el consumo de O_2 de casi todos los tejidos metabólicamente activos
2. Aumentan la síntesis de proteínas en casi todos los tejidos corporales
3. Aumentan la actividad de la ATPasa de Na^+ y K^+ unida a la membrana en muchos tejidos
4. Esenciales en el crecimiento y maduración esquelética normales
5. Importante en la neurogénesis cerebral
6. Actúan sobre el sistema nervioso periférico
7. Aumentan el número y afinidad de los receptores β -adrenérgicos en el corazón
8. Tienen acción sobre el músculo esquelético
9. Función sobre el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos
10. Aumentan la secreción de jugos digestivos y la motilidad del tubo digestivo

ACCIONES NO GENÓMICAS

La acción nuclear no es la única empleada por parte de las hormonas tiroideas, hay muchas acciones rápidas incluidas en el citosol y en la membrana plasmática, mayoritariamente extranuclear e independiente de receptores específicos. Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de K^+ , Ca^{+2} y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares, y la regulación de algunas proteínas quinasas. Estos eventos, no completamente dilucidados aún, de efectos rápidos y cambios electrofisiológicos, predominan en el sistema cardiovascular, particularmente en el miocardio, así las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la bomba de Ca^{+2} ATPasa de la membrana plasmática y retículo sarcoplásmico. Estas acciones no genómicas de las hormonas tiroideas favorece la contractilidad miocárdica y la frecuencia de contracción miocárdica por minuto de tiempo.

Recientemente, Bergh y colaboradores (2005), identificaron a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como receptor de membrana plasmática de alta afinidad para la T4. Las integrinas constituyen un grupo de heterodímeros estructurales de membrana capaces de interactuar con diversas proteínas de la matriz extracelular, con factores de crecimiento y con ciertas hormonas para generar respuestas intracelulares. La integrina $\alpha_v\beta_3$ se expresa en células endoteliales, en las células de la musculatura lisa, pero de forma especialmente intensa en la membrana celular de un gran número de neoplasias, entre ellas las de mama, próstata e hígado, por lo que actualmente se cree que la relación entre cáncer y hormonas tiroideas, intuida hace más de 100 años, es debida a la activación del receptor $\alpha_v\beta_3$ por la T4.

BIBLIOGRAFÍA

- ALKEMADE, Anneke, Edith C. H. FRIESEMA, Andries KALSBECK, Dick F. SWAAB, Theo J. VISSER y Eric FLIERS
2011 "Expression of thyroid hormone transporters in the human hypothalamus". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (6): E967-E971.
- BERGH, Joel J., Hung-Yun LIN, Lawrence LANSING, Seema N. MOHAMED, Faith B. DAVIS, Shaker MOUSA y Paul J. DAVIS
2005 "Integrin $\alpha_v\beta_3$ contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis". *Endocrinology* 146 (7): 2864-2871.
- BIANCO, Antonio C.
2011 "Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling". *Endocrinology* 152 (9): 3306-3311.
- BRENT, Gregory A.
2012 "Mechanisms of thyroid hormone action". *Journal of Clinical Investigation* 122 (9): 3035-3043.

BOELAERT, K. y J. A. FRANKLYN

2005 "Thyroid hormone in health and disease". *Journal of Endocrinology* 187 (1): 1-15.

DAVIS, Paul J. y Faith B. DAVIS

2003 "Nongenomic actions of thyroid hormone". En: *Contemporary Endocrinology: Diseases of the Thyroid*, Lewis E. Braverman, editor, pp. 19-37. 2da. edición. Totowa, NJ., Humana Press Inc.

GARDNER, David y Dolores SHOBACK

2011 *Greenspan's basic and clinical endocrinology* (LANGE Clinical Medicine). Novena edición. McGraw-Hill Medical.

HARVEY, Clare B. y Graham R. WILLIAMS

2002 "Mechanism of thyroid hormone action". *Thyroid* 12 (6): 441-446.

LARSEN, P., T. DAVIES, M. SCHLUMBERGER y M. HAY

2009 "Fisiología de la tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos". En: *Williams Tratado de Endocrinología*, Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky y P. Reed Larsen, editores, capítulo 10. Decimo primera edición. Elsevier.

LUDGATE, Marian

2011 "Extrathyroidal thyroid hormone synthesis?" *Journal of Endocrinology* 210 (1): 3-4

MARIOTTI, Stefano

2011 Physiology of the hypothalamic-pituitary thyroidal system. Última actualización: junio 1, 2011. Puede ser consultado en: <http://www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/chapters/physiology-of-the-hypothalamic-pituitary-thyroidal-system.pdf>

MOELLER, Lars C., Xia CAO, Alexandra M. DUMITRESCU, Hisao SEO y Samuel REFETOFF

2006 "Thyroid hormone mediated changes in gene expression can be initiated by cytosolic action of the thyroid hormone receptor β through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway". *Nuclear Receptor Signaling* 4: 1-4.

PATEL, J., K. LANDERS, H. LI, H. MORTIMER y K. RICHARD

2011 "Thyroid hormones and fetal neurological development". *Journal of Endocrinology* 209 (1): 1-8.

RIVOLTA, Carina M., Christian M. MOYA, Sebastián A. ESPERANTE, Viviana J. GUTNISKY, Viviana VARELA y Héctor M. TARGOVNIK

2005 "La tiroides como modelo de mecanismos moleculares en enfermedades genéticas". *Medicina* 65 (3): 257-267. Buenos Aires.

VANDENBERG, Laura N., Theo COLBORN, Tyrone B. HAYES, Jerrold J. HEINDEL, David R. JACOBS, Jr., Duk-Hee LEE, Toshi SHIODA, Ana M. SOTO, Frederick S. vom SAAL, Wade V. WELSHONS, R. Thomas ZOELLER y John PETERSON MYERS

2012 "Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses". *Endocrine Reviews* 33 (3). Publicación previa a su impresión como doi:10.1210/er.2011-1050 (14 de marzo, 2012).

VISSER, W. Edward, Edith C. H. FRIESEMA y Theo J. VISSER

2011 "Minireview: Thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns". *Molecular Endocrinology* 25 (1): 1-14.

WILLIAMS, Graham R. y J. H. Duncan BASSETT

2011 "Deiodinases: the balance of thyroid hormone. Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase". *Journal of Endocrinology* 209 (3): 261-272.

SÍNDROME DE HIPOTIROIDISMO

Dr. Juan Godoy Junchaya

DEFINICIÓN

Se define como hipotiroidismo al estado clínico y bioquímico resultante de las múltiples anomalías estructurales y funcionales que conducen a una deficiente producción de hormonas tiroideas y por consiguiente de una concentración sérica y tisular subnormal de ellas, que se corrigen con el tratamiento de hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo es un síndrome que expresa un menor efecto de las hormonas tiroideas en las células.

El hipotiroidismo es la alteración funcional más común de la glándula tiroides.

Actualmente, el término mixedema está reservado para casos de hipotiroidismo sintomático que sean severos, complicados o ambos.

EPIDEMIOLOGÍA

El hipotiroidismo es un desorden común, que surge con más frecuencia en mujeres que en hombres (14 veces más frecuente) y cuya incidencia aumenta con la edad, especialmente después del inicio de la vida adulta.

Debido a que el hipotiroidismo primario es mucho más frecuente que el hipotiroidismo secundario (aproximadamente 1000 a 1) en ambos sexos y en todas las edades, puede usarse la medición de TSH sérica¹ para estimar la frecuencia del hipotiroidismo en las poblaciones. En una revisión realizada en una comunidad del Reino Unido, el estudio registró una concentración de TSH sérica anormalmente alta en 7,5% de mujeres y 2,8% de hombres (Vanderpump et al. 1995). En el reciente estudio NHANES III de 17.353 norteamericanos que representaron la demografía de EEUU, 4,6% tuvo un nivel elevado de TSH, 0,3% con hipotiroidismo sintomático y 4,3% con hipotiroidismo leve. Asimismo, en mujeres mayores de 60 años de edad en una práctica médica general en Birmingham, el hipotiroidismo sintomático y leve estuvo presente en 2,0% y 9,6% respectivamente. En mujeres y hombres evaluados en una feria de salud de Colorado (Canaris et al. 2000), la frecuencia de hipotiroidismo fue mayor en blancos que en hispanos y afroamericanos (5,1%, 4,1% y 1,7% respectivamente).

¹ TSH: hormona estimulante de la tiroides o tirotrópica.

FACTORES DE RIESGO

Las poblaciones especiales con mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo incluyen mujeres posparto, sujetos con historia familiar de desórdenes tiroideos autoinmunes, y pacientes con irradiación o cirugía previa de cabeza y cuello o de la tiroides. Igualmente, otras condiciones endocrinas autoinmunes (por ejemplo diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia adrenal e insuficiencia ovárica), algunos otros desordenes no endocrinos (por ejemplo enfermedad celiaca, vitíligo, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren y esclerosis múltiple), y otras entidades como hipertensión pulmonar primaria, síndrome de Down y síndrome de Turner.

CLASIFICACIÓN

El hipotiroidismo puede clasificarse de acuerdo a su inicio (congénito o adquirido), a su etiología primario, secundario (hipofisario o hipotalámico) y periférico, o de acuerdo a su severidad (subclínico o clínico).

Más del 90% de los hipotiroidismos son primarios y de estos, más del 70% son subclínicos.

De acuerdo a su **etiología**, podemos clasificar al hipotiroidismo en:

Hipotiroidismo primario. Causado por la incapacidad de la propia glándula tiroidea para producir la cantidad suficiente de hormona.

Hipotiroidismo secundario o central. Debido a una inadecuada estimulación de una glándula tiroidea intrínsecamente normal, por un defecto a nivel hipofisario o a nivel hipotalámico. En la práctica clínica, a veces es difícil diferenciar el hipotiroidismo hipofisario del hipotalámico, por lo que este cuadro se denomina simplemente hipotiroidismo secundario o central.

Hipotiroidismo periférico. En situaciones muy raras, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son causadas por incapacidad de los tejidos blandos para responder a la hormona tiroidea (resistencia a la hormona tiroidea), o por inactivación periférica de las hormonas tiroideas. Por ello a este último se le conoce como hipotiroidismo periférico.

ETIOLOGÍA

Una gran variedad de desórdenes funcionales o estructurales pueden ser causales de hipotiroidismo, la severidad del mismo dependerá del grado y la duración del déficit tiroideo.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	
Etiología	Factores desencadenantes y/o relacionados
Tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo clínico • Hipotiroidismo subclínico
Iatrogénico	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidectomía • Dosis terapéutica de I¹³¹ • Radioterapia externa
Déficit y exceso de yodo	
Drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Tionamidas • Amiodarona • Litio • Interferón alfa • Perclorato
Enfermedades Infiltrativas	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroides de Riedel • Hemocromatosis • Sarcoidosis • Amiloidosis
Hipotiroidismo congénito	<ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia tiroidea: agenesia, hipoplasia, ectopia • Dishormonogénesis: defectos del transporte de yodo (mutaciones del NIS, pendrina).
Hipotiroidismo transitorio	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis indolora o silente • Tiroiditis postparto • Tiroiditis subaguda
HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O CENTRAL	
Etiología	Factores desencadenantes y/o relacionados
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisario • Craneofaringioma • Disgerminoma, metástasis
Cirugía, radioterapia	
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis isquémica y hemorrágica
Enfermedades Infiltrativas	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis • Sarcoidosis
Hipófisis linfocitaria	
Congénito	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia hipofisaria • Displasia septo-óptica
HIPOTIROIDISMO “PERIFERICO”	
Etiología	Factores desencadenantes y/o relacionados
Resistencia a las hormonas tiroideas Hipotiroidismo por consumo.	

Cuadro 2.1. Causas de hipotiroidismo

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto). Es la causa más común de hipotiroidismo. En áreas con ingesta adecuada de yodo, 90% tienen altos títulos de anticuerpos antiperoxidasa, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina se encuentran elevados en 20-50% de los individuos con tiroiditis autoinmune.

Hipotiroidismo iatrogénico y asociado a drogas. Es el hipotiroidismo producido por antitiroideos orales durante el tratamiento de un hipertiroidismo.

En cuanto a la amiodarona, este antiarrítmico puede causar tanto hiper como hipotiroidismo y también una inflamación directa de la glándula tiroidea (tiroiditis). Por lo tanto, toda persona que va a tomar amiodarona debería realizarse primero un dosaje de hormonas tiroideas y repetirse dicha prueba cada cierto tiempo, principalmente si existen antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Hipotiroidismo secundario a medicamentos. Entre ellas son importantes el mercaptoimidazol y el propiltiouracilo, ambas usadas para el tratamiento del hipertiroidismo. En estos casos el hipotiroidismo aparece debido a sobredosis de dichos fármacos, tratamientos prolongados y a glándulas especialmente sensibles a su acción. Otros fármacos usados con relativa frecuencia son el litio y la amiodarona. El primero es usado en la depresión bipolar, el cual bloquea la liberación de hormonas tiroideas desde el coloide folicular. Ante el descenso de hormonas tiroideas, la TSH aumenta compensatoriamente y si su efecto no es adecuado: el cuadro deriva en hipotiroidismo.

Hipotiroidismo postquirúrgico. La frecuencia del hipotiroidismo depende de la extensión de la cirugía, de la funcionalidad del remanente tiroideo y de la presencia de tiroiditis. Dado que la vida media de la T4 es alrededor de 7 días, el hipotiroidismo se desarrolla dentro de las 2 a 4 semanas posteriores a una tiroidectomía total.

Hipotiroidismo post dosis terapéuticas de yodo¹³¹. La terapia con dosis convencionales de radioyodo, para el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves², generalmente lleva a un hipotiroidismo meses o pocos años después. El hipotiroidismo se manifiesta a razón de 2% por año transcurrido desde la administración de I¹³¹. La preferencia actual por dosis mayores de I¹³¹ hace habitual que el hipotiroidismo aparezca durante el primer año postratamiento. Muchas veces debemos considerar al hipotiroidismo como un objetivo y no como una complicación de tratamiento con radio yodo.

Radiación externa del cuello. La radioterapia externa de cabeza y cuello, utilizada para el tratamiento de enfermedades malignas (en dosis > de 25 Gy: 2500 rads), también causa hipotiroidismo por destrucción de tejido tiroideo. El efecto es dosis dependiente y el comienzo es gradual. Es frecuente luego de radioterapia en pacientes con linfoma de Hodgkin, leucemia, anemia aplásica, tumores de cerebro y trasplantes de médula ósea. La incidencia acumulativa de hipotiroidismo es de 30%.

² La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo y es causada por una respuesta anormal del sistema inmunitario que lleva a la glándula tiroidea a producir demasiada hormona tiroidea. La enfermedad de Graves es más común en las mujeres de más de 20 años. Sin embargo, el trastorno puede ocurrir a cualquier edad y también puede afectar a los hombres (Larsen y Davies 2003, Ladenson y Kim 2007).

Déficit y exceso de yodo. El déficit de yodo, que significa falta de materia prima para la síntesis hormonal tiroidea, puede producir hipotiroidismo, más aun si concomitantemente existe algún defecto en la organificación³. En el Perú esta situación de carencia se ha reducido significativamente dada la obligatoriedad legal de yodar la sal de consumo humano. A la inversa, el exceso crónico de yodo, como sucede con algunas drogas como la amiodarona, muy ricas en halógeno, explica que pacientes con enfermedad inmunológica tiroidea basal (enfermedad tiroidea autoinmune de base), no puedan escapar al efecto de Wolff- Chaikoff (bloqueo en la formación y liberación de las hormonas tiroideas debidas a un exceso de yodo intratiroideo), produciendo una disminución de las hormonas tiroideas séricas.

Enfermedades infiltrativa e infecciosas. Entre las causas más raras de hipotiroidismo se encuentran las enfermedades infiltrativas de la tiroides, que provocan invasión de la misma con reemplazo de tejido normal, por ejemplo tiroiditis de Riedel⁴, sarcoidosis, hemocromatosis, amiloidosis, esclerosis sistémica. Las infecciones de la tiroides por micobacterium tuberculosis y pneumocistis carini en pacientes inmunocomprometidos, ocasionalmente produce suficiente daño de la tiroides como para causar hipotiroidismo.

Hipotiroidismo congénito. Se denomina hipotiroidismo congénito al déficit de producción de hormonas tiroideas que se presenta en el momento o aun antes de nacer. Puede ser transitorio y persistente. Es la causa de retraso mental prevenible más frecuente y su incidencia es de 1:2500 a 1:4000 recién nacidos. Aproximadamente 85% de los casos son esporádicos, mientras que el resto son hereditarios. La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente lo constituye la disgenesia tiroidea. Se presenta principalmente bajo tres formas: ectopia tiroidea, aplasia e hipoplasia tiroidea. La ectopia tiroidea causa dos tercios de las disgenesias tiroideas, mientras que la aplasia y la hipoplasia tiroidea son responsables del tercio restante.

3 Se denomina organificación al proceso en la glándula tiroides por el cual el yoduro es oxidado e incorporado en residuos tirosilo (tirosina) de la tiroglobulina. La organificación es catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea (Diccionario Médico, enero 1, 2008).

4 Es la inflamación crónica de la glándula tiroides caracterizada por el endurecimiento de la misma a causa de la sustitución del tejido glandular por otro fibroso. Puede provocar hipotiroidismo más o menos intenso y la compresión de los órganos adyacentes. Afecta especialmente a mujeres con una edad cercana a los cincuenta años. Conocida también como tiroiditis fibrosa, fue descrita por Bernhard Riedel en 1896.

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O CENTRAL

El hipotiroidismo central es una patología infrecuente, representa menos del 1% de los casos de hipotiroidismo y tiene una prevalencia similar en ambos sexos. Se puede ver por lesiones que comprometen la región hipofisiaria e hipotalámica, tales como tumores hipofisarios o de la región, síndrome de Sheehan (afección que puede presentarse en una mujer que tenga una hemorragia grave durante el parto), inflamaciones granulomatosas del hipotálamo, así como cirugía y radioterapia de la zona.

HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO

Resistencia generalizada a la hormona tiroidea. Desorden genético poco frecuente, que se caracteriza por una respuesta reducida de los órganos diana a las hormonas tiroideas. Causado por mutaciones en el receptor β de las hormonas tiroideas, que interfieren con la capacidad del receptor para responder normalmente a la T3, generalmente por disminución de la capacidad de unión a la hormona. Se hereda de forma autosómica dominante.

Hipotiroidismo por consumo. Forma rara de hipotiroidismo, ha sido descrita en pacientes con tumores fibróticos y vasculares, como en el caso de hemangioma masivo de la infancia. Se produce por la expresión significativa de altos niveles de la enzima yodotironina - deyodinasas tipo 3 en el tumor. Esta enzima inactiva la T4, convirtiéndola en T3 reversa, lo que explica el paradójico aumento de la T3 reversa que se observa en estos pacientes hipotiroideos.

BIBLIOGRAFÍA

- CANARIS, Gay J., Neil R. MANOWITZ, Gilbert MAYOR y E. Chester RIDGWAY
2000 "The Colorado thyroid disease prevalence study". *Archives of Internal Medicine* 160 (4): 526-534.
- COOPER, David S.
2001 "Subclinical hypothyroidism". *New England Journal of Medicine* 345 (4): 260-265.
- JAMESON, J. Larry y Anthony P. WEETMAN
2011 "Disorders of the thyroid gland". En: *Harrison's principles of internal medicine*, Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, y Joseph Loscalzo, editores, capítulo 335. Decimo séptima edición. New York, McGraw-Hill.

KIROV, George

1998 "Thyroid disorders in lithium-treated patients". *Journal of Affective Disorders* 50 (1): 33-40.

LADENSON, P, y M. KIM

2007 "Thyroid". En: *Cecil Medicine*, L. Goldman y D. Ausiello, editores, capítulo 244. Vigésimo tercera edición. Philadelphia, Saunders.

LADENSON, Paul W., Peter A. SINGER, Kenneth B. AIN, Nandalal BAGCHI, S. Thomas BIGOS, Elliot G. LEVY, Steven A. SMITH y Gilbert H. DANIELS

2000 "American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction". *Archives of Internal Medicine* 160 (11): 1573-1575.

LARSEN, P. y T. DAVIES,

2003 "Hypothyroidism and thyroiditis" En: *Williams Textbook of Endocrinology*, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed y Keneth S. Polonsky, editores, pp. 465-500. Décima edición. Philadelphia, Sauders.

VANDERPUMP, M. P., W. M. TUNBRIDGE, J. M. FRENCH, D. APPLETON, D. BATES, F. CLARK, J. GRIMLEY EVANS., D. M. HASAN, H. RODGERS, F. TUNBRIDGE y E. T. YOUNG

1995 "The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey". *Clinical Endocrinology* 43 (1): 55-68.

WANG, Clifford y Lawrence M. CRAPO

1997 "The epidemiology of thyroid disease and implications for screening". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 26 (1): 189-218.

WIERSINGA, Wilmar M.

2010 "Adult hypothyroidism". En: *Thyroid Disease Manager*, capítulo 9. (<http://www.thyroidmanager.org>).

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO: SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dr. Jesús Rocca Nación

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes, puede manifestarse a cualquier edad, inclusive desde la vida intrauterina, sin embargo es más común que se desarrolle entre los 30 a 50 años de edad. Afecta más frecuentemente al sexo femenino, no sabiéndose exactamente por qué se da esa mayor susceptibilidad. Se postula que las hormonas sexuales estarían comprometidas o que el segundo cromosoma X en las mujeres incrementaría el riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Las manifestaciones del hipotiroidismo se asocian directamente con la disminución de las hormonas tiroideas (T3 y T4) en la sangre y los tejidos, pero también muchas de sus manifestaciones se relacionan con la disfunción de muchas otras hormonas como la hormona de crecimiento, las catecolaminas y la insulina, debido a que las hormonas tiroideas son hormonas permisivas para el buen funcionamiento de ellas.

Por otra parte, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo también dependen de la intensidad del síndrome, pudiendo ser sus síntomas muy sutiles o casi imperceptibles como sucede en el hipotiroidismo subclínico, o ser muy intensos y floridos como en el hipotiroidismo franco o severo, el cual puede evolucionar al coma mixedematoso cuando se asocia falla multisistémica.

También, la presentación clínica del hipotiroidismo puede variar dependiendo de la edad del paciente. Por ejemplo, si es un niño lo que más resaltará será la desaceleración del crecimiento, pero si es un anciano o un adulto mayor, quizás los síntomas neuropsiquiátricos sean los que dominen el escenario.

Es de resaltar que algunas veces las manifestaciones clínicas no guardan correlación con los niveles séricos de las hormonas tiroideas. Es decir, el paciente puede que tenga síntomas intensos de hipometabolismo, pero sus niveles de T3 y T4 solo estén levemente disminuidos, o viceversa. Esta falta de correlación puede acontecer debido a la variabilidad en la afinidad de las hormonas tiroideas sobre su receptor nuclear o a la diversa sensibilidad de las desyodinasas periféricas o, también, a la misma afinidad del T3 sobre el receptor de TSH hipofisaria (Vassart y Dumont 1992).

Por último, algunas veces podemos observar pacientes que presentan síntomas clásicos de hipotiroidismo y el dosaje de hormonas tiroideas está dentro de rangos normales. Si bien es cierto el tratamiento con levotiroxina en estos casos no está indicado, en algunos de ellos podría ser útil, más aún si el paciente presentase un bocio difuso o tenga una historia familiar de enfermedades tiroideas autoinmunes o de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren¹ y otros (Skinner et al. 1997).

1 El síndrome de Sjögren es una enfermedad que afecta las glándulas que producen humedad en el cuerpo. Es una enfermedad autoinmune que a menudo causa resequedad en la boca y en los ojos. La mayoría de las personas con el síndrome de Sjögren son mujeres.

SÍNTOMAS Y SIGNOS DEL HIPOTIROIDISMO

Existen pocas enfermedades en la práctica clínica con tal variedad de síntomas y signos como las que encontramos en el hipotiroidismo. Si bien es cierto existen síntomas y signos clásicos, muchas veces estos no se presentan en su totalidad o pueden ser minimizados por algún cortejo sintomático no clásico y algunas veces estos hallazgos poco habituales son los que pueden dominar el cuadro clínico.

Las hormonas tiroideas regulan funciones fisiológicas claves en casi todos los órganos de nuestro cuerpo, de ahí el gran abanico de hallazgos semiológicos que encontramos en el paciente. Sin embargo, los síntomas del hipotiroidismo son inespecíficos, quiere decir que no son propios de esta enfermedad, pero la presencia de ellos nos obliga siempre a sospechar y evaluar esta posibilidad, más aún si el paciente presentase bocio y/o antecedentes personales o familiares de autoinmunidad.

Los síntomas y signos más comunes o frecuentes del hipotiroidismo son:

SÍNTOMAS	SIGNOS
Intolerancia al frío	Piel seca/fría
Astenia	Uñas quebradizas
Estreñimiento	Cabello seco, sin brillo
Disminución de la concentración	Voz ronca
Caída de cabellos	Hipertensión arterial
Hipersomnia	Galactorrea
Artralgias	Hipermenorrea/Polimenorrea
Mialgias	Reflejos osteotendinosos lentos
Hipoactividad	Anemia
Labilidad emocional	Hipercolesterolemia
Depresión	Madarosis (caída de las cejas)
Ganancia de peso	Tinte carotínico de la piel

Estos síntomas pueden ser leves o mínimos, o ser francos o severos. La mayoría de las veces estos síntomas son de por vida, aunque en un diez por ciento de los casos pueden ser transitorios y son usualmente asociados a diversos cuadros de tiroiditis (Pearse et al. 2003).

Durante la niñez y la adolescencia el hipotiroidismo puede ser asociado a fenómenos autoinmunes, siendo la tiroiditis de Hashimoto² el cuadro más importante, pero algunas veces pueden observarse casos de tiroides ectópica (Rocca et al. 2003) o de dishormonogénesis de presentación clínica tardía. El hipotiroidismo en esta etapa se manifiesta clásicamente por detención del crecimiento, asociado a incremento de peso y disminución del rendimiento escolar, pudiendo incluso en casos aislados asociarse a trastornos puberales (pubertad precoz o tardía) (Fava et al. 2009). Estos últimos se presentan

² La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune de la glándula tiroidea, es una de las principales causas de hipotiroidismo en el mundo. En ella existen anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH y destructores de la glándula que, junto a una gran infiltración linfocítica crean un ambiente inflamatorio intenso que deriva, al final, en fibrosis de la glándula con el hipotiroidismo correspondiente.

infrecuentemente y generalmente cursan con manifestaciones clínicas severas de hipotiroidismo y niveles altos de TSH, los cuales pueden interactuar con la GnRH hipotalámica (hormona liberadora de gonadotropinas).

Otra manifestación clínica que puede dominar el cuadro de hipotiroidismo en las adolescentes es la presencia de androgenización. Ello se puede producir debido a que la disminución de las hormonas tiroideas alteran los niveles séricos de las hormonas transportadoras de hormonas sexuales y la relación estrógeno/testosterona puede modificarse a favor de este último, con lo cual el hipotiroidismo puede asociarse a un síndrome de ovarios poliquísticos que se resuelve o atenúa con el reemplazo hormonal.

En la adultez es donde se experimenta un gran espectro de síntomas y signos que pueden ser leves a exquisitamente intensos, y dado que la disminución de las hormonas tiroideas afecta a casi todos los órganos de la economía, la semiología puede ser muy variada.

En este periodo la tiroiditis autoinmune o de Hashimoto predomina sobre las demás causas de hipotiroidismo y, lo podemos sospechar, cuando el paciente presenta un bocio difuso o de carácter multinodular, de consistencia firme y de superficie irregular, siendo característico la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, siendo el más importante el antiperoxidasa. Cuando se realiza la biopsia aspiración con aguja fina, ésta puede revelar abundantes linfocitos con presencia de células oxifílicas o de Azkanazy (Dayan y Daniels 1996). En algunos raros casos la tiroiditis de Hashimoto puede asociarse a dolor intenso en la región tiroidea, lo cual debe obligar a diferenciarse con la tiroiditis de D'Quervain³.

PIEL Y ANEXOS

En el hipotiroidismo existe una gran acumulación de ácido hialurónico y de otros glucosaminoglicanos, tanto en la piel como también en casi todos los órganos del cuerpo. En el primero da lugar al llamado mixedema, que se objetiva como una piel engrosada, infiltrada y áspera; con incremento de las arrugas, pálida y con un variable tinte amarillento. Esto último se debe a la gran acumulación de betacarotenos. A pesar de tener una apariencia edematosa, clásicamente no se encuentra fovea (Gaitonde et al. 2012).

Debido al mixedema y a la retención de fluidos por los depósitos hidrofóbicos de glicoproteínas en muchos tejidos, es habitual que el paciente suba de peso pero, aunque la verdadera obesidad puede coexistir con el hipotiroidismo, no necesariamente es una causa - efecto.

El cabello se engruesa y se vuelve frágil, cayéndose con facilidad y a simple vista puede apreciarse la falta de brillantez natural. Las uñas tienden a engrosarse, se quiebran con facilidad y su crecimiento es lento. Es clásico también en el hipotiroidismo la caída de la cola de las cejas (madarosis), hecho que los antiguos semiólogos lo consideraban como casi patognomónico.

3 También conocida como tiroiditis subaguda o dolorosa, es una reacción inflamatoria de la glándula tiroides que sigue a una infección de las vías respiratorias altas de origen viral y que cursa frecuentemente con cuadros de hiper e hipotiroidismo transitorio.

SISTEMA GASTROINTESTINAL

En el hipotiroidismo los movimientos peristálticos se encuentran netamente disminuidos, lo cual sumado a la disminución del apetito pueden asociarse al frecuente estreñimiento. En casos muy severos se puede apreciar un íleo paralítico que puede incluso confundirse con un íleo mecánico. Dado que puede haber una gran distensión, dolor abdominal y vómitos, este cuadro pseudoobstructivo puede llevar incluso al paciente a la sala de operaciones.

La asociación del hipotiroidismo con aclorhidria, atrofia gástrica y anticuerpos contra las células parietales, puede asociarse con cierta frecuencia a disminución de la absorción de la vitamina B12 o a la anemia perniciosa. La presencia de esta última debe obligarnos a buscar otras entidades autoinmunes (endocrinas o no), las cuales pueden formar parte del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (adrenalitis autoinmune, diabetes tipo 1, ooforitis autoinmune, vitíligo y otros), sobre todo si se trata de un paciente afectado de tiroiditis de Hashimoto.

SISTEMA REPRODUCTOR

Son frecuentes los disturbios sobre el aparato reproductor en el hipotiroidismo. En las mujeres puede haber diversas alteraciones menstruales, siendo las más frecuentes la polimenorrea y la hipermenorrea. Además, puede presentarse disminución de la fertilidad, incluso en las pacientes afectadas de hipotiroidismo subclínico.

Estas alteraciones de la función reproductiva se asocian a diversos cambios hormonales, debido a que en el hipotiroidismo se encuentra disminución del *clearance* o depuración de androstenediona y de estrona, e incremento de la aromatización periférica. Además, la actividad plasmática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) está disminuida, lo cual conlleva a alteraciones de la relación testosterona/estradiol. Los niveles de gonadotropinas están normales aunque se puede presentar una respuesta tardía de LH (hormona luteinizante) a la GnRH.

Por otra parte, los niveles de prolactina pueden estar elevados en las mujeres afectadas de hipotiroidismo primario, y esta elevación es secundaria a la estimulación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que está incrementada (debido a un mecanismo de regulación de retroalimentación negativa). Por la disminución de las hormonas tiroideas y debido a que la TRH es el liberador natural tanto de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de la prolactina, esta última se ve intensamente estimulada. Esta elevación de la prolactina sérica puede asociar a galactorrea y se puede observar en un 10-15% de las mujeres que padecen de hipotiroidismo primario (Krassas et al. 2010).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A nivel del sistema nervioso central, es frecuente encontrar disminución de las funciones cerebrales. Ello se puede manifestar como pérdida de la memoria y bradilalia, o simplemente como dificultad en la capacidad de concentrarse, lo cual puede conllevar a disminución del rendimiento intelectual o laboral.

También es frecuente la tendencia al llanto y el ánimo depresivo, pudiendo muchas veces llegar a una depresión profunda, aunque ello sucede con más frecuencia en las personas mayores de 60 años.

Es importante mencionar que la terapia antidepressiva se ve menguada cuando el paciente está hipotiroideo, por lo cual ante todo paciente que no responda bien a la terapia antidepressiva habitual, debemos descartar un hipotiroidismo asociado.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

A nivel cardiovascular, la deficiencia de T3 produce vasoconstricción arterial periférica, lo cual conlleva al incremento de la presión arterial diastólica, llegando muchas veces a cifras de hipertensión arterial. También la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico disminuyen, lo cual trae como consecuencia disminución del gasto cardíaco, por lo cual la presión sistólica habitualmente disminuye. Por lo tanto, es habitual encontrar en un paciente afectado de hipotiroidismo primario tendencia a la hipertensión diastólica con presión diferencial estrecha. Además, muchos pacientes con hipotiroidismo tienen algunas alteraciones del trazado electrocardiográfico que incluyen, entre otros, intervalo QT prolongado y aplanamiento o inversión de la onda T (Fazio et al. 2004).

Estas alteraciones hemodinámicas pueden causar prolongación del tiempo circulatorio y disminución del flujo sanguíneo en diversos tejidos. La disminución del volumen circulatorio a nivel de la piel se asocia con la clásica intolerancia al frío y la piel fría (Klein y Ojamaa 2001).

Es de destacar que debido al incremento de la permeabilidad capilar puede evidenciarse derrame pericárdico en casos severos de hipotiroidismo (Fig. 3.1), derrame pleural o incluso peritoneal.



Fig. 3.1. Mujer de 24 años, clínicamente con hipotiroidismo intenso, cuya radiografía de tórax evidencia "imagen en botellón" que traduce efusión pericárdica; a las pocas semanas remitió con el tratamiento con levotiroxina .

DISLIPIDEMIA

Además de la hipertensión arterial, otro factor de riesgo cardiovascular importante en el paciente hipotiroideo es la elevación de los niveles sanguíneos de colesterol. Diversos estudios han hallado una correlación entre los niveles de TSH y el colesterol total, incluyendo la fracción aterogénica de colesterol como el LDL-C y la apolipoproteína B, y algunas veces incluso los triglicéridos. Ello se debe a algunos cambios en la síntesis, metabolismo y movilización de los lípidos que se asocian al hipotiroidismo. Algunos de estos cambios también pueden observarse en el hipotiroidismo subclínico (Pearce 2012). Muchos más detalles al respecto se encontrara en el capítulo de Hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Por otra parte, la vasodilatación por acetilcolina está reducida en los pacientes hipotiroideos, traduciendo disfunción endotelial que se relaciona a una menor biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) por inhibición de la sintetasa del NO. Esta disfunción endotelial junto con los disturbios metabólicos ya mencionados pueden asociarse a aterosclerosis acelerada, más aún si se le considera a la tiroiditis de Hashimoto como una enfermedad asociada a un proceso inflamatorio crónico de bajo grado el cual conllevaría a un gran estrés oxidativo y a una importante inhibición del NO (Taddei et al. 2006).

SISTEMA NEUROMUSCULAR

El hipotiroidismo produce alteraciones de la función y la estructura muscular debido a disminución de diversas enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, de tal forma que el metabolismo energético muscular se ve seriamente comprometido (Monzani et al. 1997).

A nivel neuromuscular, el hipotiroidismo puede causar debilidad, mialgias, calambres y dolores osteomusculares y, en casos severos, puede asociarse al síndrome de Hoffman (miopatía proximal con pseudohipertrofia muscular) o a cuadros de miotonías o paratonías y, en algunos casos, puede observarse incluso ataxia cerebelosa, los cuales pueden desviar la atención hacia enfermedades netamente neurológicas.

Cabe resaltar que en el hipotiroidismo puede elevarse la enzima creatinfosfoquinasa y generalmente este fenómeno se asocia a la severidad del hipometabolismo. Es característico, también, la lentitud de los reflejos osteotendinosos, principalmente objetivables a nivel rotuliano y aquiliano y, con cierta frecuencia también se observa la asociación del hipotiroidismo con el síndrome del túnel carpiano, lo que se puede traducir en parestias en los dedos de la mano.

APARATO RESPIRATORIO

Es frecuente en el hipotiroidismo el apnea obstructivo del sueño, debido al estrechamiento de las vías respiratorias por el mixedema y a la macroglosia que lo acompaña. En casos severos el hipotiroidismo puede afectar los músculos respiratorios y causar depresión respiratoria, asociado a hipoxemia y a retención de CO₂, lo cual puede ser un signo inminente de entrada al coma mixedematoso. Algunas veces también se puede asociar a apnea del sueño central que mejora con el tratamiento de reemplazo con levotiroxina.

HEMATOLÓGICO

El hipotiroidismo puede asociarse con hipermenorrea y polimenorrea, lo que conlleva a que la mujer pierda grandes cantidades de hierro por el sangrado importante que posee. Esta anemia ferropénica muchas veces se acompaña de cambios megaloblásticos cuando el paciente presenta atrofia gástrica o anticuerpos positivos contra las células parietales, por lo cual el paciente puede presentar problemas en la absorción de la cobalamina (Checchi et al. 2008). En algunos casos la deficiencia de cobalamina se debe a disminución del factor intrínseco gástrico, conocido también como factor intrínseco de Castle, lo cual hace muy difícil la absorción de la vitamina B12 a nivel intestinal (anemia perniciosa).

BIBLIOGRAFÍA

CHECCHI, Serenella, Annalisa MONTANARO, Letizia PASQUI, Cristina CIUOLI, Valentina DE PALO, Maria Celeste CHIAPPETTA y Furio PACINI

2008 "L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93 (2): 465-469.

DAYAN, Colin M. y Gilbert H. DANIELS

1996 "Chronic autoimmune thyroiditis". *New England Journal of Medicine* 335 (2): 99-107.

FAZIO, Serafino, Emiliano A. PALMIERI, Gaetano LOMBARDI y Bernadette BIONDI

2004 "Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system". *Recent Progress in Hormone Research* 59 (1): 31-50.

FAVA, Antonietta, Rosa OLIVERIO, Stefania GIULIANO, Giuseppe PARLATO, Andzelika MICHNIEWICZ, Annalinda INDRIERI, Annarita GREGNUOLI y Antonino BELFIORE

2009 "Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents". *Thyroid* 19 (4): 361-367.

GAITONDE, D.Y., K. D. ROWLEY y L. B. SWEENEY

2012 "Hypothyroidism: an update". *American Family Physician* 86 (3): 244-251.

GARBER, Jeffrey R., Rhoda H. COBIN, Hossein GHARIB, James V. HENNESSEY, Irwin KLEIN, Jeffrey I. MECHANICK, Rachel PESSAH-POLLACK, Peter A. SINGER, Kenneth A. WOEBER for the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults

- 2012 "Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association". *Thyroid* 22 (12): 1200-1235.

KLEIN, Irwin y Kaie OJAMAA

- 2001 "Thyroid hormone and the cardiovascular system". *New England Journal of Medicine* 344 (7): 501-509.

KRASSAS, G. E, K. POPPE y D. GLINOER

- 2010 "Thyroid function and human reproductive health". *Endocrine Reviews* 31 (5): 702-755.

MONZANI, Fabio, Nadia CARACCIO, Gabriele SICILIANO, Laura MANCA, Luigi MURRI y Eleuterio FERRANNINI

- 1997 "Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (10): 3315-3318.

PEARCE, Elizabeth N.

- 2012 "Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (2): 326-333.

PEARCE, Elizabeth N., Alan P. FARWELL y Lewis E. BRAVERMAN

- 2003 "Thyroiditis". *New England Journal of Medicine* 348 (26): 2646-2655,

ROCCA, Jesús, Juan FALLEN, Maria I. ROJAS, Carlos DEL AGUILA y Oswaldo NUÑEZ

- 2003 Características de la tiroides ectópica en el Instituto de Salud del Niño. Poster presentado en el X Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides. Mendoza, Argentina.

SKINNER, Gordon R. B., R. THOMAS, M. TAYLOR, M. SELLARAJAH, S. BOLT, S. KRETT y A. WRIGHT

1997 "Thyroxine should be tried in clinically hypothyroid, but biochemically euthyroid patients". *British Medical Journal* 314 (7096): 1764.

TACHMAN, Michael L. y Gordon P. GUTHRIE, Jr.

1984 "Hypothyroidism: diversity of presentation". *Endocrine Reviews* 5 (3): 456-465.

TADDEI, Stefano, Nadia CARACCIO, Agostino VIRDIS, Angela DARDANO, Daniele VERSARI, Lorenzo GHIADONI, Ele FERRANNINI, Antonio SALVETTI y Fabio MONZANI

2006 "Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91 (12): 5076-5082.

VASSART, Gilbert y Jaques E. DUMONT

1992 "The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth". *Endocrine Reviews* 13 (3): 596-611.

DEFICIENCIA DE YODO E HIPOTIROIDISMO

Dr. Eduardo A. Pretell Zárate

INTRODUCCIÓN

El yodo es un micronutriente esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas, las que, a su vez, juegan un rol importante en el metabolismo celular y en el crecimiento y diferenciación de varios tejidos, especialmente del cerebro. Las hormonas tiroideas están presentes y son necesarias para el desarrollo cerebral desde muy temprano en la gestación. Su presencia en el cerebro es crucial y relevante en diferentes etapas del desarrollo, dado que los receptores hormonales aparecen en diferentes regiones del organismo y a diferentes tiempos.

La disponibilidad de tiroxina (T4) en los tejidos fetales, por otro lado, resulta de la mayor importancia para asegurar la adecuada concentración de triyodotironina (T3) en la célula cerebral, dado que la mayor proporción de esta última deriva de la conversión *in situ* de T4 a T3 (Larsen 1989). La integración del sistema nervioso central debe proceder a lo largo de un patrón ordenado en una secuencia ordenada conforme los filamentos nerviosos crecen, las espinas dendríticas se multiplican y las células migran a sus propias localizaciones. La maduración normal puede depender de la integración fina de centros de desarrollo y el patrón de conducta del niño puede ser determinado íntimamente por los niveles del suplemento hormonal tiroideo.

REQUERIMIENTOS DE YODO

Los requerimientos de yodo en la ingesta diaria deben ser satisfechos para asegurar el depósito intratiroideo de yodo y la síntesis y secreción normales de hormonas tiroideas. Los niveles recomendados por OMS-UNICEF-ICCIDD (2007) según grupos de edad son los siguientes: 0-50 meses 90 µg, 6-12 años 120 µg, >12 años 150 µg, mujeres gestantes y lactantes 250 µg. Durante la gestación y la lactancia se requiere una mayor ingesta de yodo debido al incremento del aclaramiento renal y la pérdida de yodo en la orina, al incremento de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y a la transferencia de T4 al feto durante el primer trimestre y luego de yodo a partir de las 12 semanas de la gestación para la producción fetal de sus propias hormonas tiroideas (Hollingsworth et al. 1980).

DEFICIENCIA DE YODO

La deficiencia de yodo es un fenómeno natural permanente y está ampliamente distribuido en la corteza terrestre. La asociación de la deficiencia de yodo con el cretinismo endémico es un hecho geográfico-epidemiológico reconocido desde la antigüedad y constituye un importante problema de salud pública en muchos países. Según datos recientes de la OMS, aproximadamente dos billones de individuos aún tienen nutrición de yodo inadecuada.

La eliminación de la deficiencia de yodo como problema de salud pública fue recomendada en la Cumbre Mundial por la Infancia de la ONU en 1990, y fue adoptada como meta por la Asamblea Mundial de la Salud en 1991. La estrategia recomendada por la OMS y UNICEF para alcanzar la meta es la yodación universal de la sal para consumo humano (IUS).

En las últimas décadas ha habido un remarcable progreso global en la eliminación de la deficiencia de yodo. El número de países afectados por la deficiencia ha disminuido de 110 en 1993 a 32 en el 2011, y el número de países con adecuada ingesta de yodo se ha incrementado de 67 en el 2003 a 105 en el 2011 (Andersson et al. 2012). El consumo de sal yodada ha aumentado significativamente; mientras que en 1990 menos del 20% de hogares usaban sal yodada, en la actualidad el 71% tiene acceso a sal yodada (UNICEF 2008). No obstante, se estima que 241 millones de niños en edad escolar aún mantienen una ingesta insuficiente de yodo, de los cuales 15 millones corresponden a Latino América (Andersson et al. 2012).

FISIOPATOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO POR DEFICIENCIA DE YODO

Cuando los requerimientos de yodo no son satisfechos, la consecuente deficiencia de hormonas tiroideas que caracteriza al hipotiroidismo resulta en una serie de anomalías funcionales y del desarrollo, conocidas conjuntamente como desórdenes por deficiencia de yodo (DDI) (Hetzel 1987).

Las diferentes etapas del estado nutricional del yodo y su correlación con la función tiroidea son ilustradas de manera simplificada en la figura 4.1. En adultos saludables, el promedio diario de captación y liberación (“*turnover*”) de yodo por la tiroides para mantener un balance y eutiroidismo es aproximadamente 95 µg. Un déficit en la ingesta de yodo por corto tiempo puede ser compensado por las reservas intratiroideas y un incremento del aclaramiento de una fracción del yodo circulante. Sin embargo, si la ingesta de yodo es crónicamente baja, las reservas intratiroideas se agotarán gradualmente y el “*turnover*” del yodo necesitará ser cubierto por un incrementado suplemento dietético de yodo. Eventualmente, la baja ingesta de yodo limitará la síntesis de hormonas tiroideas. Entonces, la deficiencia de yodo puede ser ampliamente definida en dos fases: 1) ingesta inadecuada de yodo que, cuando es crónica, conduce a 2) disfunción tiroidea (evaluada por biomarcadores funcionales, como volumen tiroideo y hormonas tiroideas). Una inadecuada ingesta de yodo individual es definida como aquella que está por debajo de los niveles recomendados por la OMS (RDA, *recommended daily allowance*). La evidencia científica es limitada en cuanto al nivel absoluto de la ingesta diaria de yodo al cual las reservas tiroideas disminuyen y ocurre la disfunción tiroidea (Zimmermann y Andersson 2012).

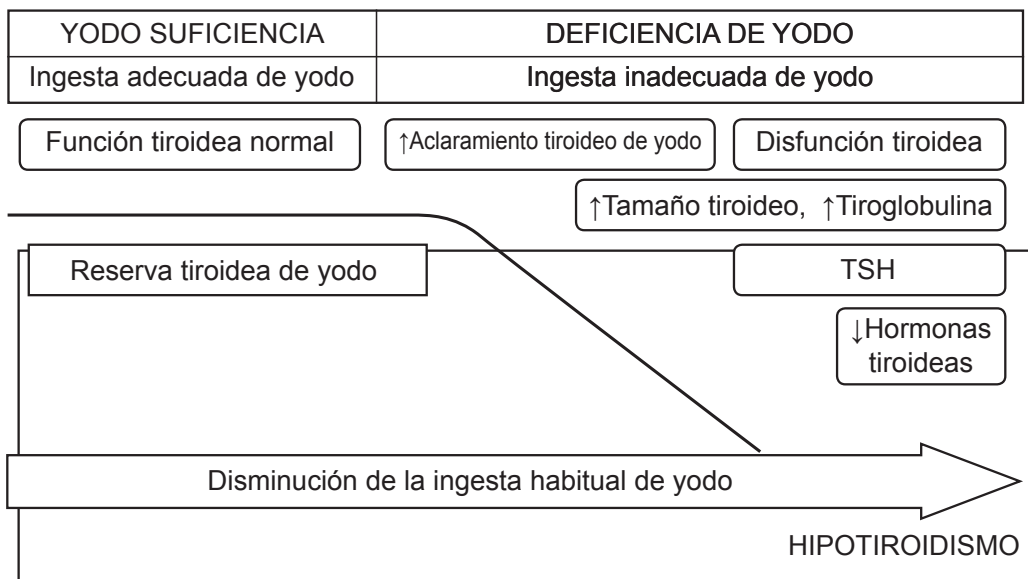


Fig. 4.1. Etapas fisiológicas del estado de la nutrición de yodo (adaptado de Zimmermann y Andersson 2012)

PRINCIPALES CONSECUENCIAS DEL HIPOTIROIDISMO DEBIDO A LA DEFICIENCIA DE YODO

El hipotiroidismo es el trastorno clínico más frecuente de la función tiroidea, que puede afectar al ser humano desde la vida intrauterina. En los países yodo-suficientes la causa más común es de origen autoinmune; a nivel global, sin embargo, la principal causa es la deficiencia de yodo.

El conjunto de los desórdenes por deficiencia de yodo es amplio y dependiente del período de la vida en la que comprometen la salud, así como de la magnitud de la deficiencia. Las alteraciones relacionadas a la deficiencia de yodo incluyen bocio, alteración en la fertilidad, mortalidad perinatal incrementada, retardo en el crecimiento, menor capacidad de aprendizaje y mayor susceptibilidad a la radiación nuclear (Hetzel 1987).

Hasta los años 60 el bocio endémico fue sinónimo de deficiencia de yodo, pero a partir de los 70 la atención al impacto de la deficiencia de yodo sobre la calidad de vida se focalizó en las mujeres gestantes, el feto y los niños menores de dos años, que constituyen los grupos más vulnerables a los efectos de la deficiencia. Estudios hechos en la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Cuadro 4.1) (Pretell et al. 1974) y en otros países (Thilly et al. 1978, Kochupillai y Pandav 1987), demostraron que la deficiencia de yodo durante la gestación y los primeros años de vida son la principal causa de daño cerebral fetal irreversible. Las principales consecuencias de la deficiencia de yodo incluyen pobre evolución de la gestación, abortos, prematuridad y, principalmente, daño cerebral que determina un retraso en el desarrollo psicomotor y físico del niño. Nuestros estudios mostraron que el grupo de gestantes yodo-deficientes de la sierra tenía niveles séricos de T4 y T4L significativamente más bajos, y niveles de TSH más altos que el grupo control constituido por gestantes yodo-suficientes de la costa, hallazgos demostrativos

de hipotiroidismo materno. Se observó, asimismo, una significativa correlación entre los valores de T4 y la concentración urinaria de yodo en el grupo yodo-deficiente. El efecto de la deficiencia de yodo y consecuentemente del hipotiroidismo materno sobre la función tiroidea fetal fue igualmente puesta en evidencia: los niveles de T4 y T4-L en sangre de cordón umbilical de los recién nacidos en este grupo fueron significativamente más bajos que en el grupo control. TSH no fue analizada en todos los casos (por razones técnicas), pero el promedio de los evaluados fue más alto que el grupo suplementado con yodo y 22% de los valores individuales estuvieron elevados. Estudios hechos por otros autores confirmaron este hallazgo y demostraron el diagnóstico de hipotiroidismo congénito causado por la deficiencia de yodo durante la gestación (Thilly et al. 1978, Kochupillai y Pandav 1987).

GRUPO	GESTANTES			FETO (cordón umbilical)		
	T. T4 µg/dl	T4-L µg/dl	TSH	T. T4 µg/dl	T4-L µg/dl	TSH
Yodo-deficiente (CUI 25 µg/día)	81 ± 1,8	1,1 ± 0,4	5,7 ± 2,1	8,1 ± 1,9	1,7 ± 0,56	6,8 ± 4,2
Suplemento de yodo (CUI 543 µg/día)	11,3 ± 1,8	1,9 ± 0,6	3,7 ± 0,7	11,3 ± 1,8		4,5 ± 1,4
Control (CUI 182 µg/día)	12,1 ± 2,4	2,0 ± 0,7	4,2 ± 0,7	10,3 ± 2,3		2,1 ± 0,4
p	0,001	0,001	NS ,005	0,001		NS

Cuadro 4.1. Efecto de la deficiencia de yodo sobre la función tiroidea materna y fetal

Estudios más recientes de DeLong (1989) puntualizan que las tres características principales del cretinismo endémico causado por la deficiencia de yodo son sordomudez, deficiencia mental y trastornos motores, y señala que estas deficiencias neurológicas implican primariamente daño de la corteza cerebral, de la cóclea y de los ganglios basales. El efecto crítico sobre el cerebro ocurre en el segundo trimestre de la vida fetal, posiblemente por alteración en la producción neuronal. Este autor, asimismo, ha establecido la existencia de diferentes tipos o categorías de cretinismo endémico con diferentes patrones neurológicos, y que el grado de microcefalia mostrado por los varios grupos guarda relación con la severidad de las deficiencias neurológicas.

El efecto dañino de la deficiencia de yodo sobre el desarrollo cerebral ha sido también demostrado en una serie de estudios en animales de experimentación, particularmente por el grupo de investigación del Laboratorio de Gabriela Morreale en España (Lavado-Autric 2003).

El daño en el desarrollo neurofuncional y mental en los niños nacidos de madres hipotiroideas por deficiencia de yodo está plenamente comprobado. En nuestra serie, el cociente intelectual fue significativamente más bajo, y la deficiencia del lenguaje y auditiva

significativamente más frecuentes que en los niños nacidos de madres suplementadas con yodo (74,4 vs 85,6, $p < 0,002$, 56,8% vs 39,3%, $p < 0,005$, 9,1% vs 0%, respectivamente) (Pretell y Cáceres 1994), lo cual ha sido igualmente demostrado por otros autores (Vermiglio et al. 1990).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Es preciso tomar en cuenta, por un lado, que la pobre concentración de yodo en los suelos y el agua de extensas áreas del mundo es un fenómeno natural permanente e irreversible, y que, consecuentemente, el escaso contenido de este elemento en los alimentos naturales no garantiza una adecuada ingesta de yodo al ser humano. Por otro lado, un metaanálisis señala que las poblaciones con deficiencia crónica de yodo sufren una pérdida de 13,5 puntos en su cociente intelectual (Bleichrodt y Born 1994), lo cual representa un serio impedimento al desarrollo individual y poblacional en el campo social, económico y de salud.

Por estas razones, es imperativa la implementación de medidas correctivas de la deficiencia sostenidas en el tiempo. La estrategia más efectiva y de bajo costo (0,02-0,5 US\$ anual por persona) es la yodación universal de la sal para uso humano y animal y el consumo de sal adecuadamente yodada en los países en desarrollo. En los países industrializados el yodo es suplementado mayormente a través de la industria alimentaria, del pan elaborado con sal yodada y de los productos lácteos enriquecidos con yodo.

Lo más importante en este problema de salud es la prevención del daño cerebral del feto en desarrollo. En la actualidad, en varios países desarrollados se está administrando suplementos de yodo a las mujeres embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

ANDERSSON, Maria, Vallikkannu KARUMBUNATHAN y Michael B. ZIMMERMANN

2012 "Global iodine status in 2011 and trends over the past decade". *Journal of Nutrition* 142 (4): 744-750.

BLEICHRODT, Nico y Marise Ph. BORN

1994 "A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development". En: *The Damage brain of iodine deficiency*, J. B. Stanbury, editor, pp. 195-200. New York, Cognizant Communication Corporation.

DeLONG, G. Robert

1989 "Observations on the neurology of endemic cretinism". En: *Iodine and the brain*, G. Robert DeLong, Jacob Robbins y Peter G. Condliffe, editores, pp. 231-238. New York y London, Plenum Press.

HETZEL, Basil S.

- 1987 "An overview of the prevention and control of iodine deficiency disorders". En: *The prevention and control of iodine deficiency disorders*, Basil S. Hetzel, John Thornton Dunn y John Bruton Stanbury, editores, pp. 7-31. Amsterdam, Elsevier.

HOLLINGSWORTH, Dorothy R., Delbert A. FISHER y Eduardo PRETELL

- 1980 "The fetal-maternal relationship with respect to the thyroid". En: *Endemic goiter and endemic cretinism*, John B. Stanbury y Basil S. Hetzel, editores, pp. 423-444. New York, John Wiley and Sons, INC.

KOCHUPILLAI, N. y C. S. PANDAV

- 1987 "Neonatal chemical hypothyroidism in iodine deficient environments". En: *The prevention and control of iodine deficiency disorders*, Basil S. Hetzel, John Thornton Dunn y John Bruton Stanbury, editores, pp. 85-93. Amsterdam, Elsevier.

LARSEN, P. Reed

- 1989 "Regulation of thyroid hormone metabolism in the brain". En: *Iodine and the brain*, G. Robert DeLong, Jacob Robbins y Peter G. Condliffe, editores, pp. 5-18. New York y London, Plenum Press.

LAVADO-AUTRIC, Rosalía, Eva AUSÓ, José Víctor GARCÍA-VELASCO, María del Carmen ARUFE, Francisco ESCOBAR DEL REY, Pere BERBEL y Gabriella MORREALE DE ESCOBAR

- 2003 "Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny". *Journal of Clinical Investigation* 111 (7): 1073-1082.

OMS-UNICEF-ICCIDD

- 2007 *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Tercera edición. Geneva, World Health Organization.

PRETELL, E. A., P. PALACIOS, L. TELLO, M. WAN, R. D. UTIGER y J. STANBURY

- 1974 "Iodine deficiency and the maternal-fetal relationship". En: *Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health*, John T. Dunn y Geraldo A. de Medeiros-Neto, editores, pp. 143-155. Pan American Health Organization, Scientific Publication No 292. Washington D.C., Pan American Sanitary Bureau.

PRETELL, Eduardo A. y Artidoro CÁCERES

- 1994 "Impairment of mental development by iodine deficiency and correction. A retrospective view of studies in Peru". En: *The Damage brain of iodine deficiency*, J. B. Stanbury, editor, pp. 187-193. New York, Cognizant Communication Corporation.

THILLY, Claude H., François DELANGE, Raphael LAGASSE, Pierre BOURDOUX, Liliane RAMIOUL, Helene BERQUIST y André M. ERMANS

- 1978 "Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 47 (2): 354-360.

UNICEF

- 2008 *Sustainable elimination of iodine deficiency. Progress since the 1990 World Summit for Children*. New York, The United Nations Children's Fund. Disponible en: <http://www.unicef.org/media/files/IDD.pdf>

VERMIGLIO, Francesco, Milena SIDOTI, Maria Daniela FINOCCHIARO, Salvatore BATTIATO, Vincenzo P. LO PRESTI, Salvatore BENVENGA y Francesco TRIMARCHI

- 1990 "Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient school children of an endemic goiter region in Sicily". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 70 (2): 379- 384.

ZIMMERMANN, Michael B. y Maria ANDERSSON

- 2012 "Assessment of iodine nutrition in populations: past, present and future". *Nutrition Reviews* 70 (10): 553-570.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO DEL HIPOTIROIDISMO

Drogas que influyen en el metabolismo de las hormonas tiroideas

Dr. Carlos Montjoy Ortega

Toda información médica es un paso momentáneo dentro del proceso de renovación del conocimiento, por eso es necesario tomar estas recomendaciones con juicio clínico crítico y sentido de temporalidad, adecuando su aplicación a cada situación particular.

El diagnóstico y monitoreo de la hipofunción tiroidea se sustenta en la confirmación analítica, sin embargo hasta ahora, a muchas decenas de años de desarrolladas las técnicas de laboratorio vigentes, hay controversia en el valor normal máximo de la TSH (hormona estimulante de la tiroides), hay limitaciones en la metodología para medir T4 libre y se carece de criterio de valor legitimado para la presencia de autoanticuerpos antitiroideos.

El cambio fisiológico más precoz en el proceso de hipotiroidismo primario es el aumento de TSH. Este ajuste es individual, ocurre cuando la producción de hormonas tiroideas empieza a disminuir del punto de equilibrio propio, aun cuando este valor esté en rango normal poblacional. TSH es, entonces, el examen preferente para revelar la función tiroidea inicial o evaluar un tratamiento. Tiene fluctuaciones diarias, pero el porcentaje de variación natural no podría cambiar el estatus diagnóstico.

Es historia para diagnóstico el metabolismo basal, antes regla de oro, por ser impreciso e inespecífico con otras patologías o estados como anemia, fiebre, cáncer, embarazo, pubertad, etc. Tiene ahora algún uso académico en estudios de balance energético.

Con cambios en la tecnología de medición se acepta ahora como normal cifras de TSH entre 0,5 a 4,2 mUI/L, sensiblemente menores a las de hace algunos años. Sin embargo, hay instituciones cuyos consensos bajan el rango a 0,3 - 3 mUI/L, como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE); y a 0,3 - 2,5 mUI/L y 4,5 para mayores de 80 años según la Academia Nacional Americana de Bioquímicos Clínicos (NACB). Ambos grupos afirman que las observaciones actuales toman una mejor selección en la población normal de referencia, con menor sesgo y distorsión por presencia de etnias, edades, género, enfermedad tiroidea autoinmune no reconocida y consumo de yodo.

Durante el primer trimestre de gestación la TSH cae a $< 0,1$ por actividad de la HCG (gonadotropina coriónica humana), que compite estimulando el receptor de TSH. En semanas posteriores tiende a normalizar, por ello un valor $> 2,5$ en gestante debe ser observado con cautela y estudiado.

Estudios como NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), observaron que cuando los criterios de selección de población control incluyen no tener antecedentes médicos de enfermedad tiroidea, bocio, ni gestación, el límite superior de TSH

fue 4,5 mUI/L. Pero, si la data excluye a usuarios de medicación crónica y presencia de anticuerpos antitiroideos, el valor máximo es 4,1 mUI/L. Si los datos se reagrupan por etnias o edad, el máximo normal cambia a 3,4 para jóvenes caucásicos y 7,8 para México-americanos y mayores de 80 años.

Un estudio observacional de 30 laboratorios calificados evaluó el factor inter-laboratorios, ya que utilizando igual método tuvieron máximos normales de entre 3,8 a 6 mUI/L.

El 99,7% de T4 circula ligado a proteínas con alta posibilidad que muchos factores afecten la cantidad o afinidad de estas proteínas. Esto avala el uso de T4 libre para diagnóstico. La medición directa de T4 libre se hace en pocos laboratorios referenciales. En clínica se usan métodos indirectos que se calculan a partir de T4 total y proteínas transportadoras. Importantes variaciones en proteínas pueden dar resultados inexactos.

La T3 total y libre son de poca utilidad porque TSH sobre estimula los remanentes funcionales a su producción y los mecanismos de adaptación de desyodinasas. Así se explica que, pese a un estado disfuncional, los valores de T3 sean normales.

Es importante el concepto de que el eje TSH-TRH tarda meses en recuperar su sistema de regulación, y el valor de TSH en la fase de recuperación no refleja el estado funcional. En tratados por hipotiroidismo el tiempo de reparación depende de la antigüedad del estado hipotiroideo y de la regresión de la hipertrofia de células tirotropas pituitarias. Aplica igual razonamiento también para TSH en vigilancia de tratamientos con antitiroideos, radioyodo o cirugía; en estas condiciones medir T4 libre es recomendable por ser preciso, sencillo y seguro. Si hay consumo de T4 oral el análisis debe tomarse antes de la ingesta, ya que en el periodo postabsortivo inmediato incrementa hasta en 20% sobre el valor medio del día.

Los anticuerpos (Ab) anti receptor TSH y anti TPO (tiroperoxidasa), son ampliamente usados en clínica, en especial los segundos. Los primeros pueden ser bloqueadores o estimulantes y se usan para precisar la etiología del hipotiroidismo, del bocio o el hipertiroidismo neonatal ya que atraviesan la placenta.

La asociación entre Ab anti TPO y anti TG (tiroglobulina) con hipotiroidismo tiene lógica porque los primeros son citotóxicos y los segundos implican exposición de tiroglobulina por proceso inflamatorio. Los valores altamente significativos hacen diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto como entidad causal del hipotiroidismo.

La presencia de Ab anti TPO es índice de riesgo de desarrollo de enfermedad autoinmune clínica en síndrome de Down, tiroiditis postparto, aborto o prematuridad habitual o en el curso del tratamiento con amiodarona, interferón, interleucina o litio. Un reciente gran metaanálisis publicado a fines del 2012, evidencia que es un factor de riesgo independiente para prematuridad de < 28 semanas. No así Ab antiTG.

En estados tempranos de enfermedad autoinmune los Ab son bajos, no diagnósticos, pero a pesar de ello hay infiltración de linfocitos T, que induce cambios en las características ecográficas de la tiroides, la cual se hace hipoeecogénica y heterogénea, evidente con un buen equipo y operador experimentado. Últimamente se trabaja en criterios eco-elastográficos para diversas patologías tiroideas.

La ecografía en el hipotiroidismo neonatal es el examen de elección por su especificidad, aunque la gammagrafía es más sensible para localizar ectopias (sublingual). Cuando la ecografía no es definitiva se complementa con la gammagrafía.

Hay hallazgos de análisis o procedimientos, síntomas y signos de alta prevalencia pero inespecíficos para hipofunción tiroidea y que suelen ser los indicios iniciales de sospecha de hipotiroidismo que motivan en todo clínico sagaz un plan diagnóstico. Destacan entre ellos: anemia, déficit de folato, de vitamina B12, hipercolesterolemia, aumento de CPK (creatinfosfoquinasa) o de aminotransferasas, hiperprolactinemia, hiponatremia, hipercapnia, hipoxia, PCR (proteína C reactiva) elevada, proteinuria sin adscripción a otro diagnóstico, así como aumento de la leptina, que antagonizan hasta cierto nivel algunos de los efectos del hipotiroidismo.

En relación a los signos en el examen clínico y de procedimientos, hay alargamiento de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos, ECG con bradicardia sinusal, ondas de bajo voltaje y T plana; en la radio-ecografía de casos avanzados, derrame pleural, pericárdico y peritoneal; megacolon; aumento de la masa cardíaca por edema intersticial; aumento de volumen de hipófisis; reducción del volumen sanguíneo, aumento de la resistencia periférica con aumento de la presión diastólica y de la permeabilidad vascular. Uno o varios de estos hallazgos deben promover la búsqueda de hipotiroidismo y de confirmarse deben ser monitoreados a fin de establecer la evolución y resolución del problema mixedematoso.

Las características del hipotiroidismo florido en adultos fue descrito por primera vez en 1874 por Gull, quien observó similitud entre los casos de adultos por él observados, con el cretinismo endémico. Al cuadro lo llamó mixedema y lo relacionó con deficiencia de hormonas tiroideas y en consecuencia un desbalance energético por el que se acumula hasta un 10% más de grasas, agua, sal y glicoproteínas de gran carga negativa que cimientan la clínica.

Las manifestaciones y severidad del hipotiroidismo varían desde un síndrome profuso con diversas combinaciones y predominancias de facies abotagada, piel fría, gruesa, seca, xantocromía, cabello seco, quebradizo, desprendible, debilidad de uñas, dientes, bradilalia (emisión lenta de la palabra), bradipsiquia (dificultad o lentitud psíquica, mental o del pensamiento), fatiga, defectos de concentración y memoria, depresión, voz gruesa, estreñimiento, síndrome dispéptico, mialgias, agarrotamiento muscular, calambres, alta sensibilidad al frío, aumento de peso, nariz tupida crónica, alteraciones reproductivas o del ciclo menstrual, retardo puberal, edema idiopático, derrame pleural o del pericardio, síndrome del túnel carpiano, apnea de sueño, ceguera nocturna por pérdida de pigmentos de retina. De otro modo la ausencia de síntomas y el solo hallazgo de análisis anormales o un intermedio con cualquier combinación posible.

La acción de las hormonas tiroideas depende no solo de la cantidad sino también de los receptores que regulan su actividad, de allí la diversidad y heterogeneidad del cuadro clínico. También el tiempo de enfermedad y la edad cambian la presentación. En las nuevas guías se hace hincapié en que los síntomas y signos de hipotiroidismo no son específicos, son variables de sujeto a sujeto incluso en grados de hormonemia comparables, por lo que las puntuaciones clínicas no deben ser usadas. La mejor referencia de intensidad son los valores de laboratorio. La agudeza del clínico es importante para asociar algunos síntomas y hallazgos y solicitar pruebas de función tiroidea confirmatorias. No es justificado prueba terapéutica en base a solo síntomas.

En caso de evaluar un paciente que ya ha iniciado tratamiento por sospecha de hipotiroidismo, si tiene análisis de anticuerpos o presencia de bocio es mejor continuar y titular la dosis. En caso no tenga estos exámenes debe suspender la levotiroxina cuatro a seis semanas antes de los nuevos estudios.

En ancianos la clínica predominante es fatiga refractaria, aumento de peso moderado, frío intenso, cambio de voz o ronquera, estreñimiento, mialgias, ataxia, depresión, confusión, demencia, hipotermia, bradicardia, piel seca, mixedema facial, derrame de serosas e hiponatremia; pocas veces encontramos un bocio. Más de un hallazgo nos obliga a descartar disfunción tiroidea.

El llamado coma mixedematoso es raro, ocurre en un sujeto generalmente mayor o desnutrido con muy pobre función tiroidea, sin tratamiento por largo tiempo al que se agrega un factor precipitante como exposición al frío, un proceso infeccioso, uso de fármacos (diuréticos, tranquilizantes, somníferos), injuria traumática, proceso gastrointestinal (diarrea o hemorragia), infarto agudo de miocardio (IMA) o accidente cerebrovascular (ACV) y quien fisiológicamente es incapaz de desarrollar mecanismos de adaptación suficientes para mantener la homeostasis ya que de fondo tiene muchos sistemas comprometidos con una importante hipovolemia, anemia, hiponatremia, vasoconstricción periférica crónica e hipertensión diastólica. La clínica destacada es el empeoramiento del estado general, la alteración del sensorio, somnolencia, letargia, estupor y coma. El defecto de la termorregulación y la hipotermia severa pueden enmascarar la fiebre de los procesos infecciosos. En el laboratorio destacan la hiponatremia, la hipercapnia, hipoxia, anemia normocítica, CPK elevado, hipercolesterolemia, hiper-PRL (hiperprolactinemia), colesterol alto, PCR y proteinuria elevados, además de déficit de laT4.

Hay condiciones de especial dificultad diagnóstica o de analítica interferida como el “*non thyroidal illness syndrome*” o “*euthyroid sick syndrome*”, que viene a ser un estado de hipotiroidismo central, como respuesta neuroendocrina al estrés intenso en una tiroides funcionalmente normal. Hay cambios en la producción hormonal, transporte celular, metabolismo y receptores de las hormonas tiroideas. El patrón típico es encontrar la T3 bajo, T4 normal o en el límite inferior, TSH por debajo de 0,1mUI/L y la rT3 (T3 reversa) alta. La corrección de la analítica con el tratamiento no mejora el pronóstico de vida. En el paciente que se recupera, la TSH incrementa rápidamente y suele alcanzar niveles de hasta 20 (mUI/L), luego se normaliza. Para evitar gastos y confusiones se recomienda no hacer análisis tiroideos sin necesidad en los pacientes hospitalizados. Es un reto clínico decidir cuál paciente justifica exámenes de función tiroidea por la sospecha de hipotiroidismo primario encubierto, en base a anamnesis y hallazgos.

Este patrón de respuesta en la analítica tiroidea se ve también por el uso de dopamina, corticoides, interferón, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa. Con octreótide es marcada la supresión de la TSH, así como en la gestación normal por aumento de la β -hCG¹. El TSH es bajo también en una enfermedad consuntiva, en la desnutrición progresiva o en la anorexia nervosa.

La interacción con psicofármacos es frecuente y variada. De los antipsicóticos los fenotiacínicos y metoclopramida (agonistas dopaminérgicos) aumentan la TSH y la captación de yodo sin repercusión funcional. Los no fenotiacínicos pueden inducir formación de anticuerpos y elevar la TSH. Los antipsicóticos atípicos pueden atenuar el efecto estimulante de la TRH y disminuyen la TSH.

1 HCG: gonadotropina coriónica humana, hormona placentaria que puede ser capaz de unirse y estimular el receptor de TSH en la glándula tiroides. β -hCG es la fracción beta de la HCG.

Los antidepresivos tricíclicos se unen al yodo, reducen la actividad de la peroxidasa, aumentan la actividad de las desyodinasas y disminuyen la respuesta de la TSH a la TRH, con un patrón analítico confuso y variable según la dosis y el tiempo de tratamiento. Los nuevos antidepresivos pueden bajar los niveles de hormonas tiroideas globalmente.

El litio inhibe la liberación de hormonas tiroideas, incrementa el estímulo de TRH a TSH induciendo un bocio con disfunción tiroidea clínica o subclínica, porque además inhibe las desyodinasas 1-2, acoplamiento de las yodo tirosinas, síntesis de tiroglobulina y aumento del yodo tiroideo por mayor captación y menor organificación.

La amiodarona es un antiarrítmico benzofurano, con alto contenido de yodo, aporta hasta 100 veces la cantidad diaria recomendada por la OMS. Tiene una vida media de entre 30 a 70 días. El efecto a nivel del miocito es provocar un hipotiroidismo *in situ* por menor ocupación de receptores T3 por menor deiodinación. Esta droga baja la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno. A nivel sistémico inhibe la captación de yodo por la tiroides, por las deiodinasas (paso de T4 a T3) y reduce el ingreso de T4 a las células, provocando un patrón de T4↑, T3↓ y TSH↑. El 14% a 18% de usuarios pueden hacer hipotiroidismo o hipertiroidismo, el primero es mayor en zonas ricas en yodo y el segundo en las carenciales. El hipotiroidismo se da entre las semanas 2 a 40, después es improbable. Cuando el afectado tiene anticuerpos anti-TPO positivos, el hipotiroidismo es permanente en un 70%. En los casos con TPO negativo el cuadro es reversible en un 90%.

Finalmente, si bien el hipotiroidismo es de alta prevalencia, no se justifica un tamizaje generalizado en la población, sino identificar grupos de riesgo. Se recomienda en casos de:

- Portadores de marcadores de autoinmunidad, DM tipo1 o enfermedad autoinmune activa
- Analítica tiroidea anormal previa
- Antecedente de tratamiento tiroideo médico, cirugía o radio ablación anterior
- Síndromes de Down o Turner
- Enfermedad mental, tratamiento con amiodarona, litio.

En estos grupos es aconsejable realizar exámenes tiroideos e interpretarlos según lo expuesto anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

BAO, Shunzhong, Ralph OIKNINE y Simon J. FISHER

- 2012 “Differentiating nonthyroidal illness syndrome from central hypothyroidism in the acutely ill hospitalized patient”. *Endocrine* 42 (3): 758-760.

BIONDI, Bernadette

- 2012 “Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction”. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (4): 431-446.

GAITONDE, David Y., Kevin D. ROWLEY y Lori B. SWEENEY

- 2012 “Hypothyroidism: an update”. *American Family Physician* 86 (3): 244-251.

GARBER, Jeffrey R., Rhoda H. COBIN, Hossein GHARIB, James V. HENNESSEY, Irwin KLEIN, Jeffrey I. MECHANICK, Rachel PESSAH-POLLACK, Peter A. SINGER, Kenneth A. WOEBER for the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults

- 2012 “Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association”. *Thyroid* 22 (12): 1200-1235.

GARDNER, David y Dolores SHOBACK

- 2011 *Greenspan's basic and clinical endocrinology* (LANGE Clinical Medicine). Novena edición. McGraw-Hill Medical.

HAN, Lin, Junwen WANG, Kai SHU y Ting LEI

- 2012 “Pituitary tumorous hyperplasia due to primary hypothyroidism”. *Acta Neurochirurgica* 154 (8): 1489-1492.

HE, Xiaoyan, Pingping WANG, Zengfang WANG, Xiaoqin HE, Donghua XU y Bin WANG

- 2012 “Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies”. *European Journal of Endocrinology* 167 (4): 455-464.

LADO-ABEAL, Joaquin e Isabel CASTRO-PIEDRAS

- 2009 “Nonthyroidal illness syndrome”. *Hot Thyroidology* 11/09. Disponible en línea en: http://www.hotthyroidology.com/editorial_pdf/HT11_09_Lado.pdf

SPENCER, Carole

2009 "Contemporary issues in thyroid disease measurements". *AACC Latest Advances in Chronic Disease*, Expert Access 7/8/09. American Association for Clinical Chemistry.

WIERSINGA, Wilmar M.

2010 "Adult hypothyroidism". En: *Thyroid Disease Manager*, capítulo 9. Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/>

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CLÍNICO

Dr. Rolando Vargas Gonzales

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El hipotiroidismo primario clínico se define por un TSH superior a 10 mUI/L, independiente de los valores de T4 libre (T4L). Ante esta situación debemos iniciar un tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, levotiroxina en el momento actual.

Los mejores resultados se logran utilizando preparados sintéticos de L-tiroxina sódica. Desde que se documentó la conversión periférica de T4 a T3 biológicamente activa, L-tiroxina sustituyó a los anteriores tratamientos empleados, llámense tiroides desecada y combinación de T4/T3.

Debido a la existencia de diversas formulaciones de L-tiroxina y a la variación de los ingredientes inactivos de las presentaciones, así como a la incertidumbre de los procedimientos que evalúan la bioequivalencia que asegure un intercambio exacto entre las tabletas, se recomienda el uso de preparaciones de levotiroxina de alta calidad y fomentar el uso constante de la misma marca de L-tiroxina, a lo largo del tratamiento para cada paciente (Hennessey et al. 2010; AACE, TES y ATA 2012).

La dosis diaria de L-tiroxina es dependiente de la edad, el sexo y el volumen corporal. El peso ideal es la mejor opción para los cálculos de dosis clínicas, porque la masa corporal magra es el mejor predictor de las necesidades diarias (Santini et al. 2005).

Devdhar y colaboradores documentaron que las dosis de L-tiroxina eran afectadas por el peso y por el género (mujeres requieren dosis más altas que los hombres), mas no por la edad. Este estudio no subclasificó a los pacientes según su grado inicial de hipotiroidismo (Devdhar et al. 2011).

Cuando la función residual de la tiroides es escasa, la terapia de reemplazo es de aproximadamente 1,6 µg/kg al día de L-tiroxina. Por lo general requieren mayores dosis aquellos pacientes atiróticos (post tiroidectomía total y/o terapia de yodo radioactivo) y aquellos con hipotiroidismo central (Gordon y Gordon 1999).

Los adultos jóvenes sanos pueden comenzar con dosis total de reemplazo, lo cual también se prefiere después de los estudios programados de rastreo y terapia de cáncer de tiroides o de breves lapsos involuntarios de tratamiento.

La TSH se normaliza más rápidamente con las dosis de reemplazo completa comparado con el tratamiento de dosis baja en forma progresiva, pero el tiempo de resolución de los síntomas es similar con ambos esquemas (Roos et al. 2005).

Teixeira y colaboradores llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorio asignando la dosis de L-tiroxina, sobre la base de los primeros valores séricos de TSH, de la siguiente manera: 25 µg/d por TSH 4,0 - 8,0 mUI/L, 50 µg/d si TSH 8 - 12 mUI/L, y 75 µg/d si la TSH >12 mUI/L; registraron que después de dos meses sólo ajustes mínimos se requirieron para lograr el eutiroidismo (Teixeira et al. 2008).

Bolk y colaboradores informaron en el 2010 que la absorción de la L-tiroxina dentro de los 30 minutos de desayuno no es tan eficaz como cuando se toma 4 horas después de la última comida (Bolk et al. 2010). Por su lado, Bach-Huynh y colaboradores mostraron en el 2009 que tomar la L-tiroxina 60 minutos antes del desayuno con el estómago vacío era mejor que tomarlo dentro de los 20 minutos de desayuno (Bach-Huynh et al. 2009).

Sin embargo, estos dos estudios no establecieron cuál de los dos métodos era superior: L-tiroxina tomada con agua 60 minutos antes del desayuno, o L-tiroxina antes de acostarse, 4 horas después de la última comida, con el estómago vacío.

Teniendo en cuenta que la L-tiroxina se absorbe mejor cuando se toma 60 en lugar de 30 minutos antes de una comida, la adherencia se puede incrementar instruyendo continuamente a los pacientes la tomen con agua entre 30 y 60 minutos antes de desayunar.

L-tiroxina debe ser almacenada, según el prospecto del producto, a 20°C - 25°C (rango, 15°C-30°C) y protegida de la luz y la humedad.

Es recomendable que la levotiroxina no deba tomarse con sustancias o medicamentos que interfieren con su absorción o su metabolismo.

Debido a que aproximadamente el 70% de una dosis administrada por vía oral de L-tiroxina es absorbida, los individuos que no pueden ingerir L-tiroxina deberán recibir inicialmente 70% o menos de su dosis habitual por vía intravenosa.

L-tiroxina triturada y en suspensión en agua, debe ser administrada a pacientes que reciben alimentación enteral a través de sonda nasogástrica u otras sondas. Para una absorción óptima, la alimentación debe ser interrumpida y la dosis debe ser administrada al menos una hora antes de reanudar la alimentación. La administración intravenosa de solución de tiroxina, no disponible en nuestro país, se debe considerar cuando la alimentación no se puede interrumpir.

Después del inicio de la terapia, los ajustes de dosis se rigen por las determinaciones de TSH sérica, que se pueden realizar cada 4 - 8 semanas (AAE, TES y ATA 2012). Dosis de L-tiroxina entre 50 o 75 µg/d, disminuyen la TSH dentro de un mes de iniciado el tratamiento; ajustes con dosis más pequeñas, pueden requerir 8 semanas o más antes de que los niveles de TSH comiencen a estabilizarse. Inicialmente, se pueden hacer incrementos de dosis entre 12,5 a 25 µg/d, luego cambios más pequeños pueden ser necesarios para alcanzar los niveles objetivo de TSH.

En los casos de hipotiroidismo central, la dosis se calcula basándose en 1,6 µg/kg de L-tiroxina diaria y la evaluación de T4 libre (no TSH) debe guiar la terapia. Las determinaciones se realizan mejor antes de tomar la hormona tiroidea. El objetivo de la terapia es alcanzar valores por encima de la media para los ensayos que se emplea, de acuerdo con observaciones de que los valores medios de las estimaciones de T4 libre en los pacientes que son tratados con L-tiroxina tienden a ser mayores que los valores medios observados en los controles no tratados (Woeber 2002, Slawik et al. 2007, Koulouri et al. 2011).

Tener presente que algunas de las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo, como los cambios crónicos en la piel, pueden demorar en resolverse hasta 3 a 6 meses después que la TSH sérica se normalizó. Si persisten los síntomas o no se obtiene niveles normales de TSH a pesar de las dosis terapéuticas de levotiroxina, se recomienda ajustar la dosis de la misma y verificar el consumo de los siguientes medicamentos (Medrano et al. 2012):

- a) Litio, amiodarona, medicamentos que contienen yodo (disminuyen la producción de hormona tiroidea).
- b) Rifampicina, warfarina, fenobarbital, carbamazepina e hipoglicemiantes orales (incrementan el metabolismo de la tiroxina).
- c) Furosemida, ácido mefenámico y salicilatos (ligan a proteínas y compiten con la hormona tiroidea).

Una vez que una dosis adecuada de reemplazo ha sido alcanzada, se puede realizar evaluaciones periódicas de seguimiento, dosando los niveles séricos de TSH a los 6 meses y luego periódicamente cada 12 meses. Sobre esta frecuencia de evaluaciones no hay consenso.

Ajuste de dosis puede ser necesario en algunas situaciones. Durante el embarazo los requerimientos de hormona tiroidea se incrementan y luego, después del parto, vuelven a los niveles basales (Alexander et al. 2004). Ajustes de dosis también son necesarios cuando se cambia de formulación de L-tiroxina o cuando se agregan o discontinúan medicamentos que influyen en la absorción, unión plasmática o el metabolismo. En estas situaciones los niveles de hormona tiroidea deberían chequearse inicialmente dentro de las 4 - 8 semanas del suceso y luego realizar análisis cada 4 - 8 semanas hasta alcanzar valores normales estables, con una misma dosis de L-tiroxina. Recordar que la levotiroxina tiene un margen terapéutico muy estrecho y que pequeñas diferencias en la absorción pueden determinar un hipotiroidismo clínico, subclínico o un hipertiroidismo.

En mujeres hipotiroideas gestantes se debe realizar ajuste del tratamiento, con incremento de 30% de la dosis al inicio y cada seis a ocho semanas o una vez por trimestre, además dos meses después del nacimiento del producto (Medrano et al. 2012).

Cuando una mujer con hipotiroidismo se convierte en gestante, la dosis de L-tiroxina se debe aumentar tan pronto como sea posible para asegurar que la TSH en suero sea $<2,5$ mUI/L.

Por otra parte, cuando un paciente con una prueba positiva Ab anti TPO se queda embarazada, la TSH sérica debe ser medida tan pronto como sea posible y si es $>2,5$ mUI/L, el tratamiento debe iniciarse.

El límite superior normal para el primer trimestre es generalmente $<2,5$ mUI/L, valores superiores normales para el segundo y el tercero son de aproximadamente 3,0 y 3,5 mUI/L, respectivamente.

La disminución en los requerimientos de L-tiroxina se da con la edad de los pacientes y después de una pérdida significativa de peso. Las personas de edad avanzada requieren a menudo 20-25% menos por kilogramo/día que los pacientes jóvenes, debido a la disminución de la masa magra corporal (Santini et al. 2005).

Independientemente del grado de hipotiroidismo, los pacientes mayores de 50-60 años, sin evidencia de enfermedad cardíaca coronaria, pueden iniciar con dosis de 25 μ g al día de L-tiroxina e incrementar en forma paulatina cada dos semanas.

Para aquellas personas con enfermedad cardíaca coronaria conocida, la dosis de inicio se reduce a 12,5 - 25 μ g/día. La monitorización clínica de la aparición de síntomas de angina es esencial. Síntomas anginosos pueden limitar el logro de eutiroidismo.

Sin embargo, el óptimo manejo médico de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica debería permitir el uso de una dosis suficiente de L-tiroxina que reduzca la TSH sérica y mantenga al paciente libre de angina.

Se puede realizar con seguridad el bypass coronario de emergencia en pacientes con angina inestable o con oclusión de la arteria coronaria izquierda mientras el paciente esté aun con hipotiroidismo entre moderado y severo, pero los casos electivos deben realizarse después de que el paciente esté eutiroides.

A pesar de que rara vez ocurre, las personas con insuficiencia suprarrenal primaria o central, o en riesgo de contraerla, deben ser tratadas con dosis apropiadas de hidrocortisona hasta que la insuficiencia suprarrenal se controle.

Los pacientes tratados con altas dosis de L-tiroxina (>200 µg/d), con niveles de TSH frecuente o persistentemente elevados, pueden tener problemas con la adherencia o con la absorción de L-tiroxina (Wiersinga 2010). La primera opción es mucho más frecuente.

Si bien lo ideal es la toma diaria de L-tiroxina, hay que tener en cuenta las omisiones del mismo día u otros días. En aquellas personas con problemas importantes de adherencia, la dosificación semanal con L-tiroxina demostró resultados de seguridad clínica adecuados y valores aceptables de TSH (Grebe et al. 1997).

Es importante tomar medidas para evitar el sobretratamiento con L-tiroxina, lo cual ha sido registrado en 20% de los tratados con hormona tiroidea (Canaris et al. 2000). Las principales consecuencias adversas del sobretratamiento son: cardiovasculares (Abdulrahman et al. 2011), óseas (Bauer et al. 2001), y posiblemente alteraciones afectivas. Los ancianos son particularmente susceptibles a la fibrilación auricular, mientras que las mujeres posmenopáusicas son propensas a la pérdida acelerada de masa ósea.

OTROS PRODUCTOS

TIROIDES DESECADO

Derivados de animales, tiroides desecado contiene T4 y T3. No existen ensayos controlados que apoyan el uso preferido de la hormona tiroidea desecada sobre la sintética de L-tiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo.

TRIAIC (TIRATRICOL)

El 3,5,3'-ácido triyodotiroacético (también conocido como triac o tiratricol), es un metabolito activo de la T3, que ha sido vendido sin receta médica para la pérdida de peso. Su papel en el tratamiento del hipotiroidismo, en los síndromes de resistencia generalizada a la hormona tiroidea, particularmente cuando la L-tiroxina sola parece ser inadecuada, sigue siendo incierto (Messier et al. 2001). No existen datos que apoyen su uso en lugar de L-tiroxina sintética en el tratamiento del hipotiroidismo.

BIBLIOGRAFÍA

AACE, TES y ATA

- 2012 Joint position statement on the use and interchangeability of thyroxine products. <https://www.aace.com/files/position-statements/aace-tes-ata-thyroxine-products.pdf>. Acceso verificado: mayo 23, 2013.

ABDULRAHMAN, Randa M., Victoria DELGADO, Hendrieke C. HOFTIJZER, Arnold C.T. NG, See HOOI EWE, Nina AJMONE MARSAN, Eduard R. HOLMAN, Guido C. HOVENS, Eleonora P. CORSSMIT, Johannes A. ROMIJN, Jeroen J. BAX y Johannes W. A. SMIT

- 2011 "Both exogenous subclinical hyperthyroidism and short-term overt hypothyroidism affect myocardial strain in patients with differentiated thyroid carcinoma." *Thyroid* 21 (5): 471-476.

ALEXANDER, Erik K., Ellen MARQUSEE, Jennifer LAWRENCE, Petr JAROLIM, George A. FISCHER y P. Reed LARSEN

- 2004 "Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism". *New England Journal of Medicine* 351 (3): 241-249.

BACH-HUYNH, Thien-Giang, Bindu NAYAK, Jennifer LOH, Steven SOLDIN y Jacqueline JONKLAAS

- 2009 "Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (10): 3905-3912.

BAUER, Douglas C., Bruce ETTINGER, Michael C. NEVITT y Katie L. STONE

- 2001 "Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone". *Annals of Internal Medicine* 134 (7): 561-568.

BOLK, Nienke, Theo J. VISSER, Judy NIJMAN, Ineke J. JONGSTE, Jan G. P. TIJSSEN y Arie BERGHOUT

- 2010 "Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial". *Archives of Internal Medicine* 170 (22): 1996-2003.

CANARIS, Gay J., Neil R. MANOWITZ, Gilbert MAYOR y E. Chester RIDGWAY

- 2000 "The Colorado thyroid disease prevalence study". *Archives of Internal Medicine* 160 (4): 526-534.

DEVDHAR, Madhuri, Rebecca DROOGER, Marieta PEHLIVANOVA, Gurdeep SINGH y Jacqueline JONKLAAS

- 2011 "Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age". *Thyroid* 21 (8): 821-827.

GORDON, Murray B., y Michael Scott GORDON

1999 "Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism". *Endocrine Practice* 5 (5): 233-238.

GREBE, Stefan K. G., Russell R. COOKE, Henry C. FORD, Jocelyn N. FAGERSTRÖM, Diane P. CORDWELL, Nigel A. LEVER, Gordon L. PURDIE y Colin M. FEEK

1997 "Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (3): 870-875.

HENNESSEY, James V., Alan O. MALABANAN, Bryan R. HAUGEN y Elliot G LEVY

2010 "Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the Endocrine Society". *Endocrine Practice* 16 (3): 357-370.

KOULOURI, Olympia, Mohammed A. AULDIN, Ravi AGARWAL, Veronica KIEFFER, Carole ROBERTSON, James FALCONER SMITH, Miles J. LEVY MJ y Trevor A. HOWLETT

2011 "Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine". *Clinical Endocrinology* 74 (6): 744-749.

MEDRANO ORTIZ-DE ZÁRATE, María Elena, Sonia Patricia DE SANTILLANA-HERNÁNDEZ, Laura del Pilar TORRES-ARREOLA, Rita Angélica GÓMEZ-DÍAZ, Raúl RIVERA-MOSCOSO, Alejandro SOSA-CABALLERO

2012 "Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del Hipotiroidismo primario en adultos". *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 50 (1): 71-80.

MESSIER N., L. LAFLAMME, G. HAMANN y M. F. LANGLOIS

2001 "In vitro effect of Triac on resistance to thyroid hormone receptor mutants: potential basis for therapy". *Molecular and Cellular Endocrinology* 174 (1-2): 59-69.

ROOS, Annemieke, Suzanne P. LINN-RASKER, Ron T. van DOMBURG, Jan P. TIJSEN y Arie BERGHOUT

2005 "The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial". *Archives of Internal Medicine* 165 (15): 1714-1720.

SANTINI, Ferruccio, Aldo PINCHERA, Alessandro MARSILI, Giovanni CECCARINI, Maria Grazia CASTAGNA, Rocco VALERIANO, Monica GIANNETTI, Donatella TADDEI, Roberta CENTONI, Giovanna SCARTABELLI, Teresa RAGO, Claudia MAMMOLI, Rossella ELISEI y Paolo VITTI

2005 "Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (1):124-127.

SLAWIK, Marc, Björn KLAWITTER, Edith MEISER, Marcus SCHORIES, Oliver ZWERMANN, Katrin BORM, Martin PEPPER, Beate LUBRICH, Martin J. HUG, Markus NAUCK, Manfred OLSCHIEWSKI, Felix BEUSCHLEIN y Martin REINCKE

2007 "Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (11): 4115-4122.

TEIXEIRA, P. F. S., V.S. REUTERS, M. M. FERREIRA, C. P. ALMEIDA, F. A. A. REIS, B. A. MELO, A. BUESCU, A. J. L. COSTA y M. VAISMAN

2008 "Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial". *Hormone and Metabolic Research* 40 (1): 50-55.

WIERSINGA, Wilmar M.

2010 "Hypothyroidism and myxedema coma". En: *Endocrinology: adult and pediatric*, J. Larry Jameson y Leslie J. De Groot, editores, pp. 1607-1622. Sexta edición. Philadelphia, Saunders Elsevier.

WOEBER, Kenneth A.

2002 "Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations". *Journal of Endocrinological Investigation* 25 (2): 106-109.

HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

Dra. Gloria Larrabure Torrealva

El embarazo ejerce un efecto estresante sobre la glándula tiroidea y la función tiroidea, y toda patología tiroidea que se presente en una mujer embarazada repercutirá sobre el desarrollo futuro del ser en formación. Al inicio de la gestación es frecuente detectar un “bocio gestacional”, debido al incremento del tamaño de la glándula tiroidea en un 10% en los países con suficiente yodo, y en un 20 a 40% en áreas con deficiencia de yodo. La producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) aumentan en un 50%, además de un 50% de aumento en los requerimientos de yodo al día. El nivel de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) durante el embarazo es menor que en la mujer no embarazada. Estos cambios fisiológicos pueden resultar en hipotiroidismo en etapas tardías de la gestación en mujeres con deficiencia de yodo que son eutiroideas¹ en el primer trimestre.

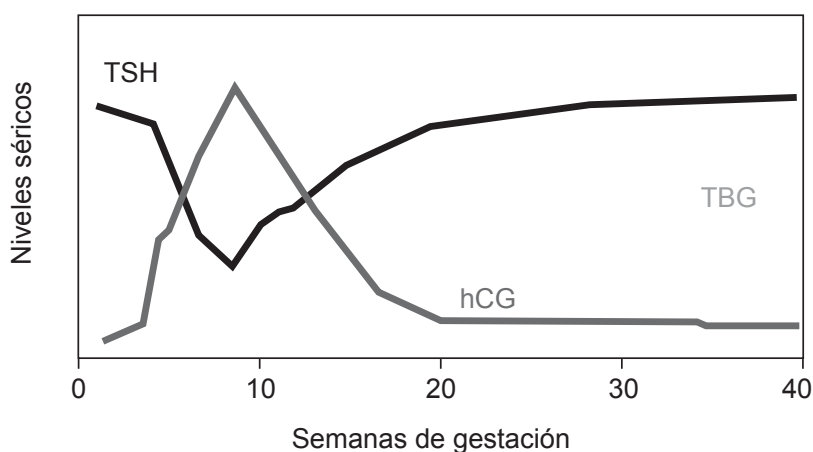


Fig. 7.1. Cambios de los niveles de TSH durante la gestación. Obsérvese que durante el primer trimestre la TSH disminuye mientras que el hCG incrementa.

La disminución del TSH en el primer trimestre de la gestación se relaciona de manera inversa con el aumento de la hormona gonadotropina coriónica humana, producida por la placenta, la cual puede ejercer un efecto estimulante sobre la tiroides de la gestante (Fig. 7.1). y en el segundo trimestre del embarazo podemos distinguir “tres ejes funcionales tiroideos” (Fig. 7.2). El feto depende completamente de la hormona tiroidea materna al inicio de la gestación y su eje funcional tiroideo recién está completamente formado alrededor de las semanas 14-16 de la gestación.

¹ Condición clínica y bioquímica que nos indica buen funcionamiento de la glándula tiroidea.

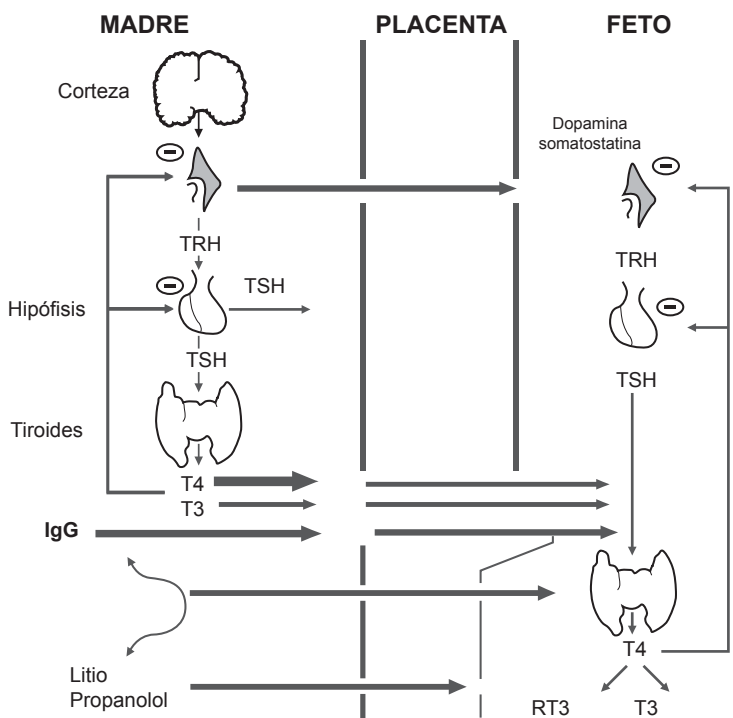


Fig. 7.2. Eje hipofisiario-tiroideo durante la gestación y la unidad funcional materno-feto-placentario. Durante el embarazo, existen tres ejes funcionales tiroideos: el de la gestante, la placenta y del feto. Trabajan paralelamente y pueden interactuar entre ellos

La mujer en edad reproductiva debe tener una ingesta promedio de yodo de 150 μg /día. Durante la gestación y lactancia, debe incrementarla a 250 μg en promedio, pero no debe exceder de 500 μg de yodo/día.

Es esencial una cantidad adecuada de hormona tiroidea para el desarrollo cerebral en el primer y segundo trimestre del embarazo. La falta de hormona tiroidea en estos momentos produce trastornos neurológicos irreversibles (daño cerebral prenatal).

HIPOTIROIDISMO MATERNO

Es la presencia de una concentración elevada de TSH durante la gestación (excepciones: tumor pituitario secretor de TSH, resistencia a la hormona tiroidea, algunos casos de hipotiroidismo central con TSH biológicamente inactivo).

La prevalencia de gestantes con hipotiroidismo es 1%, con hipotiroidismo subclínico 2-3% y portadoras de anticuerpos antitiroideos positivos 10-15%

Debe evitarse el hipotiroidismo durante la gestación ya que el hipotiroidismo materno y fetal tiene serios efectos sobre el feto y debe descartarse la presencia de éste en la primera consulta prenatal.

Se considera con hipotiroidismo a las gestantes con una concentración de TSH por encima de los valores máximos permitidos y disminución de T4 libre, y a todas aquellas con un TSH por encima de 10 mUI/L.

En mujeres con hipotiroidismo previo, el TSH no debe ser mayor de 2,5 mUI/L al inicio de la gestación. Los valores normales más bajos de TSH preconcepcional reducen el riesgo de elevación de TSH durante el primer trimestre.

En el hipotiroidismo recién diagnosticado durante la gestación, se deberá normalizar pronto los test de función tiroidea, usando tratamiento con levotiroxina (LT4) oral, manteniendo el TSH en niveles menores de 2,5 en el primer trimestre y 3 en el segundo y tercer trimestre. Se deben practicar test de función tiroidea cada 30-40 días, titulando la dosis de levotiroxina y aumentándola inmediatamente tratando de normalizar los niveles de TSH hacia las 4-6 semanas de gestación (en promedio es un 30-50% de incremento). Existe una gran variabilidad interindividual en relación con la elevación de la dosis de LT4, necesaria para mantener un TSH normal durante todo el embarazo. Algunas gestantes requieren sólo 10-20% de aumento de la dosis, mientras que otras pueden requerir un aumento del 80-100%. La etiología del hipotiroidismo materno, así como el nivel de TSH antes de la concepción, puede dar una idea de la magnitud del aumento necesario de LT4. Debe indagarse acerca de esta información.

Deberá controlarse la TSH sérica aproximadamente cada cuatro semanas durante la primera mitad del embarazo y por lo menos una vez entre las 26 y 32 semanas de gestación. El objetivo del tratamiento con LT4 es normalizar los valores de TSH en suero correspondientes al trimestre específico. Los valores de TSH serán: durante el primer trimestre 0,1 - 2,5 mUI/L; el segundo trimestre 0,2 - 3,0 mUI/L y el tercer trimestre 0,3 - 3,0 mUI/L. Las gestantes con anticuerpos positivos, clínicamente eutiroideas al inicio de la gestación, tienen el riesgo de desarrollar hipotiroidismo. Se deberá monitorear la elevación del TSH en el curso del embarazo.

Es recomendable no utilizar otros preparados tiroideos tal como T3 u hormona tiroidea desecada durante la gestación. Por otra parte, la hipotiroxinemia aislada no debe tratarse.

El hipotiroidismo subclínico (HS) –TSH por encima de los valores normales y T4 libre normal– se asocia a morbilidad materna y fetal, lo cual mejora con el tratamiento, pero se desconoce si modifica las alteraciones neurológicas a largo plazo y se recomienda tratarlo, especialmente si las pacientes tienen anticuerpos positivos.

En general, la población en riesgo para hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico, con historia familiar de enfermedad tiroidea y/o enfermedad autoinmune, es de un 30%.

Se recomienda el tamizaje de disfunción tiroidea durante la gestación, midiendo TSH en gestantes con riesgo para enfermedad tiroidea en los siguientes casos:

- Historia de hipotiroidismo o cirugía de tiroides
- Historia familiar de enfermedad tiroidea
- Bocio
- Anticuerpos antitiroideos positivos
- Síntomas o signos clínicos sugestivos de hipo o hiperfunción tiroidea, anemia, aumento del colesterol, hiponatremia
- Diabetes mellitus tipo 1
- Otros trastornos autoinmunes, por ejemplo vitíligo

- Historia de infertilidad
- Irradiación terapéutica a la cabeza o cuello
- Abortos
- Parto pretérmino

Tras el parto debe disminuirse la dosis de levotiroxina usada durante la gestación.

Aunque existe una asociación positiva entre presencia de anticuerpos y aborto, no hay aún alguna recomendación para realizar tamizaje de anticuerpos antitiroideos durante la gestación e instalar tratamiento cuando sólo los anticuerpos son positivos.

En las puérperas con anticuerpos antiperoxidasa positivos, es recomendable medir el TSH a los 3 y 6 meses después del parto, porque tienen riesgo de desarrollar un cuadro de tiroiditis postpartum (TPP). Las mujeres con un episodio de TPP tienen un riesgo incrementado de desarrollar hipotiroidismo a los 5-10 años y debe practicarse un dosaje anual de TSH. En los casos de TPP asintomática con TSH por encima del rango de referencia pero debajo de 10 mUI/L, que no planean un embarazo, no requieren necesariamente tratamiento y si no son tratadas, deben reevaluarse en 4-8 semanas. Las sintomáticas y en quienes la TSH está por encima de lo normal y desean gestar, deben ser tratadas con LT4.

Hay evidencias insuficientes para concluir si existe asociación entre depresión posparto y TPP y/o presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, pero el hipotiroidismo es una causa potencialmente reversible de depresión y en casos de depresión posparto, debe descartarse la hipofunción tiroidea y tratarse con terapia de reemplazo.

Por último, siempre debe evaluarse a los hijos de las madres hipotiroideas, por el riesgo de pasaje de anticuerpos bloqueadores a través de la placenta, por lo cual en estos casos un dosaje de T4 libre y TSH es mandatorio.

Este dosaje de T4 libre y TSH debe realizarse dentro de los primeros días de vida del recién nacido, pudiendo realizarse a nivel del talón. Si el nivel de TSH se encuentra incrementado debe necesariamente ser reevaluado a las dos semanas de vida. Si en ese tiempo persiste la elevación del TSH el diagnóstico será de un hipotiroidismo congénito y tendrá que seguirse con las pautas de tratamiento que se comentará en el capítulo correspondiente.

Cabe resaltar que muchas veces el nivel de TSH es elevado en un recién nacido en los primeros días de vida y ello es un fenómeno transitorio, por lo cual de persistir dicha elevación más de dos semanas la sospecha será alta de un hipotiroidismo congénito.

Si el recién nacido es prematuro esta elevación del TSH puede persistir por más tiempo, por lo cual se debe reevaluar el TSH a las 3 o 4 semanas necesariamente.

BIBLIOGRAFÍA

ABALOVICH, Marcos, Nobuyuki AMINO, Linda A. BARBOUR, Rhoda H. COBIN, Leslie J. DE GROOT, Daniel GLINOER, Susan J. MANDEL y Alex STAGNARO-GREEN

2007 "Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (8 suppl): S1-S47.

ABALOVICH, Marcos, Silvia GUTIERREZ, Graciela ALCARAZ, Gustavo MACCALLINI, A. GARCIA y Oscar LEVALLE

2002 "Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy". *Thyroid* 12 (1): 63-68.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, Thyroid Task Force

2002 "Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism". *Endocrine Practice* 8 (6): 457-467.

BRENT, Gregory A.

2007 "Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough?" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (1): 39-41.

CASEY, Brian M., Jodi S. DASHE, C. Edward WELLS, Donald D. McINTIRE, William BYRD, Kenneth J. LEVENO y F. Gary CUNNINGHAM

2005 "Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes". *Obstetrics & Gynecology* 105 (2): 239-245.

CASEY, Brian M. y Kenneth J. LEVENO

2006 "Thyroid disease in pregnancy". *Obstetrics & Gynecology* 108 (5):1283-1292.

DE GROOT, Leslie, Marcos ABALOVICH, Erik K. ALEXANDER, Nobuyuki AMINO, Linda BARBOUR, Rhoda H. COBIN, Creswell J. EASTMAN, John H. LAZARUS, Dominique LUTON, Susan J. MANDEL, Jorge MESTMAN, Joanne ROVET y Scott SULLIVAN

2012 "Clinical Practice Guideline: management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (8): 2543-2565.

FISHER, Delbert A. y Alan H. KLEIN

1981 "Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn". *New England Journal of Medicine* 304 (12): 702-712.

GHARIB, Hossein, Rhoda H. COBIN y Richard A. DICKEY

- 1999 "Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists". *Endocrine Practice* 5 (6): 367-368.

GHARIB, Hossein, R. Michael TUTTLE, H. Jack BASKIN, Lisa H. FISH, Peter A. SINGER y Michael T. McDERMOTT

- 2004 "Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society". *Endocrine Practice* 10 (6): 497-501.

GLINOER, Daniel

- 1997 "The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology". *Endocrine Reviews* 18 (3): 404-433.

HADDOW, James E.

- 2011 "The New American Thyroid Association guidelines for thyroid disease during pregnancy and postpartum: a blueprint for improving prenatal care". *Thyroid* 21 (10): 1047-1048.

HADDOW, James E., Monica R. MCCLAIN, Glenn E. PALOMAKE, Edward M. KLOZA y Josephine WILLIAMS

- 2006 "Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine". *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 194 (2): 471-474.

HADDOW, James E., Glenn E. PALOMAKI, Walter C. ALLAN, Josephine R. WILLIAMS, George J. KNIGHT, June GAGNON, Cheryl E. O'HEIR, Marvin L. MITCHELL, Rosalie J. HERMOS, Susan E. WAISBREN, James D. FAIX y Robert Z. KLEIN

- 1999 "Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child". *New England Journal of Medicine* 341 (8): 549-555.

LEUNG, Anna S., Lynnae K. MILLAR, Paul P. KOONINGS, Martin MONTORO, Jorge H. MESTMAN

- 1993 "Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies". *Obstetrics & Gynecology* 81 (3): 349-353.

NEALE, Donna M. y Gerard BURROW

- 2004 "Thyroid disease in pregnancy". *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 31 (4): 893-905.

NEGRO, Roberto, Gianni FORMOSO, Tiziana MANGIERI, Antonio PEZZAROSSA, Davide DAZZI y Haslinda HASSAN

2006 "Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91 (7): 2587-2591.

NEGRO, Roberto, Alan SCHWARTZ, Riccardo GISMONDI, Andrea TINELLI, Tiziana MANGIERI y Alex STAGNARO-GREEN

2010 "Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (4): 1699-1707.

STAGNARO-GREEN, Alex, Marcos ABALOVICH, Erik ALEXANDER, Fereidoun AZIZI, Jorge MESTMAN, Roberto NEGRO, Angelita NIXON, Elizabeth N. PEARCE, Offie P. SOLDIN, Scott SULLIVAN, Wilmar WIERSINGA; The 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* 21 (10): 1081-1125.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: ETIOLOGÍA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Dr. Carlos M. del Águila Villar

INTRODUCCIÓN

La tiroides se forma alrededor de la cuarta semana de gestación a partir de una invaginación del estomodeo, formando un divertículo el cual migra hacia abajo y hacia delante y a la séptima semana se encuentra en su posición habitual y definitiva. El conducto tirogloso que unía a la glándula tiroidea con el foramen coecum inicia su regresión y se atrofia hacia la octava semana. Al final de la décima semana los folículos tiroideos comienzan a presentar una luz y hacia la décimo segunda semana aparece coloide en la luz del folículo tiroideo en formación y se inicia la actividad secretora hormonal.

ETIOLOGÍA

El hipotiroidismo congénito es la alteración endocrina más frecuente en edad pediátrica, caracterizada por una deficiencia total o parcial de hormona tiroidea, sea por falta de desarrollo glandular o bien por alteraciones en la biosíntesis hormonal, más raramente por resistencia periférica a las hormonas tiroideas (Pierson 1978); en su forma congénita constituye la primera causa de retardo mental prevenible. La incidencia mundial de hipotiroidismo congénito primario varía de 1:2500 a 1:4000 nacidos vivos. Se ha evidenciado en los últimos años una mayor incidencia de casos con hipotiroidismo congénito en Italia (1:2200), Grecia (1:1749) y Nueva York (1:1415). Este aumento es atribuido en la mayor parte de los casos a la introducción progresiva de puntos de corte menores que mejoran la sensibilidad (Deladoëy et al. 2011).

En el Perú se ha registrado una incidencia aproximada de 1:1638 nacidos vivos en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el año 2007. En el síndrome de Down la incidencia es más frecuente. Debido a que el diagnóstico clínico es difícil en el periodo neonatal, es necesario realizar el tamizaje neonatal (*screening*) para diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. En la consulta de endocrinología pediátrica, en el Instituto de Salud del Niño, representa el 63,8% de la patología tiroidea (Rojas et al. 1982).

Puede ser de causa primaria cuando el origen radica en la glándula tiroides (disgenesias y dishormonogénesis), y en otros casos menos frecuentes el origen es central o hipofisario (secundario, por déficit de TSH), o de origen hipotálamico (terciario, por déficit de TRH). Muy raras son las causas periféricas, cuando es producido por resistencia a las hormonas tiroideas (Refetoff et al. 1993). De otro lado, se puede clasificar en hipotiroidismo congénito permanente o transitorio. Pueden ser causa transitoria la deficiencia o exceso de yodo, uso de anti-tiroideos de síntesis por la madre, presencia de anticuerpos bloqueadores de TSH maternos que suele suceder en estados de tiroiditis autoinmune, alteraciones genéticas como mutaciones del gen THOX2 y las causas idiopáticas.

En el cuadro 8.1 se muestran las causas de hipotiroidismo congénito según causas primarias, secundarias o terciarias.

I. Primario	A. Disgenesias tiroideas
	B. Dishormonogénesis
	1. Atrapamiento
	2. Organificación
	3. Deshalogenación de yodotironinas
	4. Acoplamiento
	5. Deshalogenación periférica
	6. Alteración de la tiroglobulina
	C. Factores transplacentarios
	1. Yodo radioactivo
	2. Antitiroideos de síntesis
II. Secundario	A. Hipoplasia tiroidea
	B. Déficit selectivo de TSH
III. Terciario	A. Alteraciones desarrollo del hipotálamo
	B. Déficit de TRH

Cuadro 8.1. Clasificación del hipotiroidismo congénito

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO

A) DISGENESIAS TIROIDEAS

La disgenesia tiroidea es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito primario (Dussault et al. 1976). Pueden ser agenesia de tiroides o atireosis, tiroides ectópica o hipoplasia tiroidea. La tiroides ectópica constituye una de las causas más frecuentes de hipotiroidismo neonatal. Sin embargo, Blanco López y colaboradores, en México, encuentran que la agenesia de tiroides es más frecuente como causa de hipotiroidismo neonatal, y reportan un 55,8% de los casos, mientras que a las ectopias le corresponde el 34,3%, a las hipoplasias el 7,84% y a los trastornos de la hormosíntesis el 1,96% (Blanco López et al. 1986). Por otro lado, en Finlandia la agenesia de tiroides constituye el 31% de los casos, las hipoplasias el 5%, las ectopias el 36% y las dishormonogénesis el 28% (Mäempää 1972). Las agenesias tienen generalmente peor pronóstico.

B) DISHORMONOGÉNESIS O TRASTORNOS DE LA HORMOSÍNTESIS

Se han registrado hasta siete tipos de deficiencias enzimáticas que ocasionan hipotiroidismo congénito. Frecuentemente estos pacientes presentan bocio, el cual se debe a que existe incremento de TSH y como consecuencia de ello agrandamiento de la glándula. Son afecciones hereditarias que se transmiten de forma autosómica recesiva¹ (Joseph y Job 1958, Lissitzki et al. 1967, Stambury et al. 1968, Hagen et al. 1971, Stanbury 1972, Malpuech et al. 1978).

C) FACTORES TRANSPLACENTARIOS

Ocurre en las zonas de bocio endémico por falta de yodo. Ello se explica debido a que a partir de las semanas 10 a 12 de vida intrauterina la tiroides fetal capta yodo, jugando rol importante el estado funcional de la tiroides materna y su ingesta de yodo (Stanbury et al. 1968, Malpuech et al. 1978, Dussault 1991). Del mismo modo, la carencia de yodo del medio ambiente y la presencia de sustancias bociógenas presentes en la alimentación desempeñan papel importante en el desarrollo de hipotiroidismo en el niño (Carswell et al. 1970, Pretell 1974, Delange 1991).

Por otro lado, la ingesta de antitiroideos de síntesis o yoduros por la gestante produce hipotiroidismo neonatal con presencia de bocio. Este problema suele resolverse en las primeras semanas de vida postnatal. Asimismo, cuando la madre embarazada padece de tiroiditis autoinmune, los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH atraviesan la barrera placentaria y afectan la función de la tiroides fetal de manera transitoria (Mujtaba y Burrow 1975, Lamberg et al. 1981).

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO

Se debe a deficiente producción de TSH a nivel hipofisiario. Pueden ser causas secundarias la hipoplasia hipofisiaria que compromete la función total de la glándula o por deficiencia aislada de TSH. Ambas condiciones son entidades raras; existen casos de carácter familiar o esporádicos (Lohrenz et al. 1964, Miyai et al. 1971, Lamberg et al. 1981). La prueba con TRH es importante en los pacientes que no elevan la concentración de TSH (Job et al. 1973).

HIPOTIROIDISMO TERCARIO

Ocurre por falta de producción de TRH. Los pacientes presentan niveles bajos de hormonas tiroideas y TSH, así como la respuesta a la estimulación con TRH es fallida pero con niveles normales. El modo de transmisión es autosómico recesivo o ligado al cromosoma X (Gruñeiro et al. 1982).

¹ Es una de varias maneras en que un rasgo, trastorno o enfermedad se puede transmitir de padres a hijos. Un trastorno autosómico recesivo significa que deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que se desarrolle la enfermedad o el rasgo.

CUADRO CLÍNICO

El hipotiroidismo congénito primario tiene mínima expresión clínica al nacimiento (5%); los signos y síntomas son inespecíficos, por lo que se hace necesario el tamizaje o *screening* neonatal.

Los síntomas y signos del hipotiroidismo congénito son variables tanto en su frecuencia como en su intensidad, y se deben a la severidad y duración de la falla funcional de la glándula tiroidea antes de iniciar la terapia.

Las manifestaciones clínicas se instalan de manera progresiva y pueden ser diagnosticadas al primer mes de vida. Se caracterizan por la facies abotagada, casi inexpressiva, con una nariz pequeña y puente nasal plano, la boca generalmente se muestra entreabierta con una lengua protruida (Mäempää 1972, Blanco López et al. 1986). Un dato clínico importante es el tamaño de la fontanela anterior, la cual es más grande de lo normal y la presencia de la fontanela posterior mayor a 0,5 cm. La piel es pálida con un tinte amarillento por la hipercarotinemia, fría y con aspecto marmóreo (Job et al. 1977). Existe hipotonía muscular, en especial a nivel del abdomen, que tiene aspecto batraciano y presencia de hernia umbilical; por ello se evidencia muchas veces diástasis de los músculos rectos. Cuando el diagnóstico es tardío, el llanto es ronco por infiltración mixodematososa de la laringe. (Fig. 8.1)

El peso y talla de nacimiento son normales, la velocidad de crecimiento se hace lenta con el transcurso del tiempo (Job et al. 1977). La ictericia neonatal fisiológica se hace persistente sobrepasando el mes de vida (Weldon y Danks 1972). El paciente presenta letargia y constipación. La succión es pobre y lenta. Puede presentar dificultad respiratoria y se observa cianosis que hace sospechar en una cardiopatía congénita a la cual puede asociarse.

En el cuadro 8.2 se muestran los principales signos y síntomas encontrados en 120 hipotiroideos congénitos registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), de los cuales 73,3% fueron de sexo femenino y 26,7% de sexo masculino, con una relación F/M de 2,75/1 y cuya edad de diagnóstico fue de 17,4 meses (Del Águila et al. 1992).



Fig. 8.1. Paciente con hipotiroidismo congénito. Nótese la facies característica y la hernia umbilical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	INCIDENCIA	
	N	%
Estreñimiento	95/120	79,2
Hipoactividad	87/120	72,5
Piel seca	84/120	70,0
Macroglosia	80/120	66,7
Hernia umbilical	76/120	63,3
Fontanelas amplias	67/120	57,5
Facies abotagada	66/120	55,0
Problemas de alimentación	48/120	40,0
Hipotonía	43/120	35,8
Piel moteada	36/120	30,0
Ictericia neonatal prolongada	35/120	29,2

Cuadro 8.2. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), 1982 – 1991 (según Del Águila et al. 1992)

En el caso de tiroides ectópica, la glándula tiroidea puede seguir secretando hormonas tiroideas y muchas veces sobrepasa la edad crítica de desarrollo cerebral (3 años) y luego con el tiempo deja de funcionar motivando la consulta por la presencia de un tumor cervical o incluso un tumor de base de lengua cuya expresión clínica es variada y va desde el cuadro clínico florido antes descrito a signos y síntomas clínicos discretos. Muchas veces se presentan síntomas tales como retardo del crecimiento y de la maduración ósea, simulando un cuadro de hipotiroidismo adquirido (Falen et al. 2005). Por otro lado, las dishormonogenesis cursan por lo general con bocio y con cuadro clínico de hipofunción tiroidea (Stanbury et al. 1979).

La resistencia periférica a las hormonas tiroideas es extremadamente rara y puede tener carácter familiar. Existe la presencia de bocio, niveles altos de tiroxina sérica y signos de hipotiroidismo (Refetoff et al. 1993).

En el diagnóstico diferencial debemos considerar la ictericia neonatal, estreñimiento, íleo meconial, síndrome de Beckwith-Wiedemann, retardo del crecimiento y desarrollo psicomotor por otras causas.

EXÁMENES DE LABORATORIO

En el hipotiroidismo primario la TSH se encuentra elevada y T4 libre disminuida mientras que en el hipotiroidismo central la TSH y T4 libre están disminuidas.

El tamizaje neonatal permite hacer el diagnóstico presuntivo o de sospecha de hipotiroidismo congénito y requiere tomar una segunda muestra de sangre venosa para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento especializado (endocrinólogo pediatra) de inmediato, de preferencia en los primeros quince días de vida.

La gammagrafía no debe utilizarse inicialmente para el diagnóstico de hipotiroidismo, excepto en caso de hipotiroidismo con bocio o cuando se sospeche de un trastorno de la hormonasíntesis, en cuyo caso se realiza la prueba asociada al perclorato. Se ha informado sobre la utilidad de la ecografía o los niveles de tiroglobulina para determinar la presencia de tejido tiroideo.

En diversos centros pediátricos se suspende la medicación durante un mes al tercer año de vida, con la finalidad de realizar gammagrafía y determinar presencia o no de glándula tiroidea para determinar la probable causa y continuidad del reemplazo hormonal.

Finalmente, la determinación de la edad ósea resulta útil y en casos de hipotiroidismo congénito se aprecia gran retraso de la edad ósea en relación a la edad cronológica. Se puede solicitar una radiografía de mano izquierda y utilizar el método de Greulich y Pyle o el de Tanner y Whitehouse (TW₂) en niños mayores de 2 años. Sin embargo, en niños menores de dos años se puede utilizar la Rx de pie izquierdo (método de Bilbao) debido a una mayor facilidad de identificar los núcleos de osificación en el primer año de vida.

TRATAMIENTO

El diagnóstico debe ser temprano a fin de establecer una terapéutica oportuna y adecuada, que lleve al niño al estado de eutiroidismo.

Se ha sugerido, en casos de hipotiroideos congénitos detectados en un tamizaje neonatal, la dosis de 10 a 15 µg/kg/día. Durante el primer año de vida 5 a 7 µg /kg/día. La dosis en función de la superficie corporal es de 100 a 110 µg/m² en aquellos pacientes mayores de 10 kg de peso corporal o mayores de un año. En el caso de hipotiroideos que inician tardíamente su tratamiento es preferible dar la dosis total en forma progresiva y por la mañana. Aunque se ha señalado de igual manera la eficacia de la dosis nocturna, preferimos la primera opción por ser más fisiológica (Rajput et al. 2011).

El seguimiento debe ser estricto a fin de evitar un tratamiento insuficiente o excesivo (riesgo de craneosinostosis o hipertiroidismo). Con relación a los controles, el primer control médico se realizará a la semana de iniciado el tratamiento para verificar cumplimiento y tolerancia al mismo. Debe realizarse un control estricto y permanente del crecimiento y desarrollo, incluyendo medición del perímetro cefálico y fontanelas. Los controles de T4L (o T4) y TSH recomendados son los siguientes:

- T4 L (o T4) y TSH 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento
- Cada dos meses durante el primer año de vida
- Cada tres meses entre 1-3 años de edad
- Cada 6 meses (2 veces al año) después de los 3 años de edad

La meta en lactantes es alcanzar niveles séricos de T4L o T4 total en el rango superior de normalidad y TSH en rango normal. Los niños pretérmino y aquellos con síndrome de Down requieren un manejo diferenciado.

Una manera práctica de realizar el monitoreo es midiendo la frecuencia cardíaca con la finalidad de detectar la taquicardia inducida por la tiroxina. Asimismo, debe buscarse exceso de sudoración, intranquilidad y aceleración del crecimiento por posible sobredosificación, además, puede observarse craneosinostosis como complicación de cuidado por sobredosis. Se debe tener en cuenta una adecuada velocidad de crecimiento y terapia de estimulación temprana.

PRONÓSTICO

Una vez iniciado el tratamiento los padres notan los cambios en el paciente, entre los cuales se puede observar disminución de la macroglosia, incremento de la actividad motora, desaparición de la hernia umbilical y crecimiento lineal y maduración esquelética adecuados. Asimismo, se debe advertir a los padres que muchas veces sucede un aumento de caída de cabello que es reemplazado inmediatamente.

Diversos estudios experimentales demuestran que las hormonas tiroideas son importantes en el desarrollo del sistema nervioso central. En el humano existe un periodo crítico en el desarrollo del sistema nervioso que va desde los últimos meses de la vida fetal hasta el tercer año de vida postnatal. Este se caracteriza por mielinización, multiplicación de las células gliales, arborización dendrítica e incremento de la sinapsis; este es el periodo en el cual el cerebro es sensible a la carencia de hormonas tiroideas (Delange 1985).

Wolter y colaboradores señalan que el hipotiroidismo de presentación prenatal cursa con trastornos neuropsicológicos severos y retardo mental si no es tratado tempranamente (Wolter et al. 1979). Si la terapia se inicia al mes de haber sido diagnosticado se pueden evidenciar algunos signos de disfunción cerebral mínima, la cual se compensa con el avance en edad y se puede encontrar coeficiente intelectual (C.I.) de tipo normal, en cambio el hipotiroidismo que se presenta en la infancia no presentan retardo mental y trastornos neuropsicológicos menores.

En pacientes diagnosticados antes del tamizaje era frecuente encontrar que la capacidad intelectual era inversamente proporcional a la edad del inicio del tratamiento. El cerebro requiere de las hormonas tiroideas para su maduración, la cual termina al tercer año de vida postnatal; sin embargo, un tratamiento, iniciado más allá de los 3 meses de edad, deja diversos tipos de secuelas. Raiti y Newns (1971) señalan que los pacientes tratados antes de los 3 meses poseen un mejor C.I. que aquellos tratados más tardíamente.

Con el desarrollo de programas de tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito se ha cambiado el panorama de una de las complicaciones graves, como son el retardo psicomotor y el retardo mental.

Canlorbe y colaboradores señalan que aquellos pacientes que tuvieron agenesia tienen pronóstico desfavorable, así como aquellos que tuvieron diagnóstico tardío y/o inadecuado (Canlorbe et al. 1972). En cambio, se encontró un mejoramiento correlativo aunque modesto en aquellos que tuvieron un tratamiento correcto: 42% de los casos estudiados presentaron trastornos de conducta, trastornos neuropsíquicos menores hasta cuadros psiquiátricos característicos, los cuales se traducen por pésimos resultados profesionales, sobre todo en aquellos con C.I. de cerca de 70.

En suma, podemos mencionar que el pronóstico no solo depende de la edad temprana sino del diagnóstico etiológico.

En relación a la descendencia de mujeres hipotiroideas congénitas tratadas, en una serie de 11 casos con 17 embarazos, dos terminaron en aborto y dos murieron dentro del primer mes de vida. Los 13 restantes tuvieron un desarrollo psicomotor normal y a uno de ellos se le diagnosticó ectopia tiroidea como a su madre, un segundo tuvo una cardiopatía congénita y un tercero presentó malformación congénita parcial de las extremidades (Rolland et al. 1981).

BIBLIOGRAFÍA

- BLANCO LÓPEZ, Armando, Teresita AMARILLA y Luis Miguel DORANTES ´ÁLVAREZ
1986 "Evaluación clínica y de laboratorio en pacientes con hipotiroidismo congénito". *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 43 (4): 228-232.
- BODE, Hans Henning, William J. VANJONACK y John D. CRAWFORD
1978 "Mitigation of cretinism by breast-feeding". *Pediatrics* 62 (1): 13-16.
- CANLORBE, P., L. KREISER, J. E. TOUBLANC y N. LEROI
1972 "Perspectives d'avenir et insertion socio-professionnelle de 52 sujets atteints d'hypothyroïdie congénitale". *Annales de Pédiatrie* 19 (12): 852-860.
- CARSWELL, F., M. M. KERR y J. H. HUTCHINSON
1970 "Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides". *The Lancet* 295 (7659): 1241-1243.
- DEL ÁGUILA, Carlos, María Isabel ROJAS y Juan M. FALEN
1992 "Evaluación clínica y diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito". *Diagnóstico* 30 (3-4): 41-45. Lima, Fundación Instituto Hipólito Unánue de la Asociación Nacional de Laboratorios Farmacéuticos (ALAFARPE).
- DELADOËY, Johnny, Jean RUEL, Yves GIGUÈRE y Guy Van VLIET
2011 "Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (8): 2422-2429.
- DELANGE, François
1985 "Adaptation to iodine deficiency during growth: etiopathogenesis of endemic goiter and cretinism". *Pediatric and Adolescent Endocrinology* 14: 295-326.
1991 "Effect of maternal thyroid function during pregnancy on fetal development". En: *The thyroid and pregnancy* (Papers of the International Merck-Symposium. Brussels, January 31-February 2, 1991), C. Beckers y D. Reinwein, editors. Stuttgart y New York, Schattauer Publishers.
1994 "The disorders induced by iodine deficiency". *Thyroid* 4 (1): 107-128.

DUSSAULT, J.H.

- 1991 "Development of thyroid function". En: *The Thyroid and Pregnancy* (Papers of the International Merck-Symposium. Brussels, January 31-February 2, 1991), C. Beckers y D. Reinwein, editors. Stuttgart y New York, Schattauer Verlag.

DUSSAULT, J. H., J. LETARTE, H. GUYDA y C. LABERGE

- 1976 "Thyroid function in neonatal hypothyroidism". *Journal of Pediatrics* 89 (4): 541-544.

FALEN BOGGIO, Juan M., Jesús ROCCA, Carlos DEL ÁGUILA, María Isabel ROJAS GABULLI y Oswaldo NUÑEZ ALMACHE

- 2005 "Evaluación y tratamiento de la tiroides ectópica". *Revista Hospital Central* 1 (2): 4-6. Revista Médica del Hospital Central de La Policía Nacional del Perú.

GRUÑEIRO DE PAPENDIECK, Laura, Sonia IORCANSKY, Marco A. RIVAROLA, Juan J. HEINRICH y César BERGADÁ

- 1982 "Patterns of TSH response to TRH in children with hypopituitarism". *Journal of Pediatrics* 100 (3): 387-392.

HAGEN, Garrett A., Hugo NIEPOMNISZCZE, Helmut HAIBACH, Mario BIGAZZI, Ratha HATI, Basil RAPOPORT, Carlos JIMENEZ, Leslie J. DeGROOT y Thomas F. FRAWLEY

- 1971 "Peroxidase deficiency in familial goiter with iodide organification defect". *New England Journal of Medicine* 285 (25): 1394-1398.

JOB, J. C., P. CANLORBE y A. M. FAURE

- 1977 "Le poids et la taille des nouveau-nés hypothyroïdiens". *Archives Françaises de Pédiatrie* 34 (10): 959-964.

JOB, J.C., J. VASSAL, J. L. CHAUSSIN y H. LUTUN

- 1973 "Hypothyroïdie infantile par déficit isolé en hormone thyroïdienne hypophysaire". *Archives Françaises de Pédiatrie* 30 (1): 61-64.

JOSEPH, R. y J. C. JOB

- 1958 "L'hypothyroïdie par anomalie de la condensation des iodotyronines. Incidence familiale - mécanisme physiopathologique". *Archives Françaises de Pédiatrie* 15 (4): 464-476.

LAMBERG, B.A., E. IKONEN, K. TERAMO, G. WÄGAR, K. OSTERLUND, T. MÄKINEN y F. PEKONEN

- 1981 "Treatment of maternal hyperthyroidism with antithyroid agents and changes in thyrotrophin and thyroxine in the newborn". *Acta Endocrinologica* (Copenhagen) 97 (2): 186-195.

- LISSITZKI, Serge, Jean-Louis CODACCIONI, Janine BISMUTH y Raymond DEPIEDS
1967 "Congenital goiter with hypothyroidism and iodo-serum albumin replacing thyroglobulin". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 27 (2): 185-196.
- LOHRENZ, Francis N., Rafael FERNANDEZ y Richard P. DOE
1964 "Isolated thyrotropin deficiency: review and report of three cases". *Annals of Internal Medicine* 60 (6): 990-998.
- MÄEMPÄÄ, J.
1972 "Congenital hypothyroidism. Aetiological and clinical aspects". *Archives of Disease in Childhood* 47 (256): 914-923.
- MALPUECH, G., G. GAILLARD, J. GAULME, M. DOLY, G. BESSE, P. GOUMY y E. J. RAYNAUD
1978 "Hypothyroïdie transitoire chez huit nouveau-nés de petit poids de naissance". *Archives Françaises de Pédiatrie* 35 (6): 620-630.
- MIYAI, Kiyoshi, Mizuo AZUKIZAWA y Yuichi KUMAHARA
1971 "Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism". *New England Journal of Medicine* 285 (19): 1043-1048.
- MUJTABA, Qaiyum y Gerard N. BURROW
1975 "Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and metimazole". *Obstetrics & Gynecology* 46 (3): 282-286.
- PIERSON, Michel
1978 "Thyroïde". En: *Endocrinologie Pédiatrique et Croissance*, Jean-Claude Job y Michel Pierson, editores, pp. 152-158. Paris, Flammarion Médecine-Science.
- PRETELL, Eduardo A.
1974 "Carencia de yodo en la gestación y su repercusión en el desarrollo infantil". *Revista del Viernes Médico* 25: 295. Lima.
- RAITI, Salvatore y George H. NEWNS
1971 "Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis". *Archives of Disease in Childhood* 46 (24): 692-694.
- RAJPUT, Rajesh, Sumanto CHATTERJEE y Meena RAJPUT
2011 "Can levothyroxine be taken as evening dose? Comparative evaluation of morning versus evening dose of levothyroxine in treatment of hypothyroidism". *Journal of Thyroid Research* 2011, artículo 505239, 5 pp.

REFETOFF, Samuel, Roy E. WEISS y Stephen J. USALA

1993 "The syndromes of resistance to thyroid hormone". *Endocrine Reviews* 14 (3): 348-399.

ROCHICCIOLI, P. y G. DUTAU

1974 "Trouble de l'hormonogénése thyroïdienne par déficit en iodotyronine-deshalogenase". *Archives Françaises de Pédiatrie* 31 (1): 25-36.

ROJAS, María Isabel, Juan M. FALEN, A. SAN MARTÍN y colaboradores

1982 Patología endocrina en el Hospital del Niño. Informe preliminar. Ponencia presentada en el XII Congreso Peruano de Pediatría (Arequipa, 1982). Sociedad Peruana de Pediatría.

ROLLAND, A., J. L. CHAUSSIN, P. BORNICHE, P. CANLORBE y J. C. JOB

1981 "La descendance des femmes traitées pour hypothyroïdie congénitale". *Annales de Pédiatrie* 28 (3): 202-204.

SMITH, David W. y Gregory POPICH

1972 "Large fontanels in congenital hypothyroidism: a potential clue toward earlier recognition". *Journal of Pediatrics* 80 (5): 753-756.

STANBURY, John B.

1972 "Familial goiter". En: *The metabolic basis of inherited diseases*, J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden y D. S. Fredrickson, editors. Tercera edición. New York, Mc Graw Hill.

STANBURY, J. B., P. AIGINGER, y M. D. HARBISON

2006 "Familial goitre and related disorders". En: *Endocrinology*, L. J. DeGroot y J. L. Jameson, editors. Quinta edición. Philadelphia: Elsevier-Saunders.

STANBURY, John B., Pierre ROCHMANS, Ulrich K. BUHLER y Yukio OCHI

1968 "Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin". *New England Journal of Medicine* 279 (21): 1132-1136.

WELDON, A.P. y D. M. DANKS

1972 "Congenital hypothyroidism and neonatal jaundice". *Archives of Disease in Childhood* 47 (253): 469-471.

WOLTER, R., P. NOËL, P. DE COCK, M. CRAEN, C. ERNOULD, P. MALVAUX, F. VERSTAETEN, J. SIMONS, S. MERTENS, N. Van BROECK y M. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX

1979 "Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis". *Acta Paediatrica Scandinavica Suppl.* 277: 41-46.

HIPOTIROIDISMO INFANTO-JUVENIL

Dr. Oswaldo Núñez Almache

El hipotiroidismo infanto-juvenil es, por lo general, consecuencia de la afección autoinmune de la glándula tiroides (tiroiditis autoinmunes – TAI). Del espectro que representan las TAI, la tiroiditis de Hashimoto (TH), denominada también tiroiditis juvenil o tiroiditis linfocítica crónica, es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica (Rallison et al. 1975, Fava et al. 2009, Nuñez et al. en prensa). La TH, tiene una incidencia anual de 0,3 - 1,5 casos/1000 habitantes alrededor del mundo (Vanderpump et al. 1995); y en EEUU de Norteamérica se informa de una incidencia de 1,3/1000 (Hadj-Kacem 2009).

Aunque la edad más frecuente de aparición es la adolescencia, la enfermedad puede ocurrir raramente en niños menores de un año de vida, siendo más frecuente en mujeres que en varones (6:1) (Fava et al. 2009, Nuñez et al. en prensa).

ETIOLOGÍA

El proceso desencadenante de la TAI no es muy bien entendido, sin embargo, en el 70% de los casos se le ha atribuido una suma de factores genéticos y medioambientales. La enfermedad sería el resultado de defectos en la inmunorregulación y una cascada de eventos que progresan desde infiltración de linfocitos, a lesión de células foliculares mediada por citoquinas y apoptosis. Probablemente los polimorfismos en múltiples genes tengan un rol etiológico; algunos genes inmunosusceptibles afectarán el reconocimiento inmune general y otros lo harán en forma específica sobre la tiroides (Hadj-Kacem 2009); mientras que diversos agentes medio-ambientales actuarán a través de mecanismos epigenéticos (Duntas 2008, Tomer y Huber 2009).

La TAI está estrechamente relacionada con la enfermedad de Graves¹; ambas con un fondo genético complejo común o predominante en alguna de ellas, habiéndose postulado la participación de genes específicos de la tiroides y entre 20 a 60 genes implicados en el reconocimiento inmunológico, cada uno con pequeño efecto y “disparador” desconocido (Brown 2009). Mientras que en TAI predomina la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos y citoquinas, en la enfermedad de Graves lo hace la respuesta mediada por anticuerpos; sin embargo, ambas pueden encontrarse superpuestas en algunos pacientes (Vaidya et al. 2009).

Los anticuerpos (Abs) a una variedad de antígenos específicos de la tiroides son detectables en la mayoría de pacientes, pero el papel de Abs en la mediación de la lesión y muerte celular no es clara; sólo los Abs bloqueadores o estimulantes del receptor de tirotropina (TSH) han demostrado interferir con la acción de la TSH. Los Abs más frecuentemente detectados son contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y la tiroglobulina

1 La enfermedad de Graves Basedow es la causa mas común de hipertiroidismo y es causada por anticuerpos estimuladores del receptor de TSH. Es más frecuente a partir de los 20 años, pero puede presentarse a cualquier edad y es más prevalente en las mujeres.

(anti-Tg) (Brown 2009). Los Abs bloqueadores de TSH suelen estar presentes en niños y adolescentes con hipotiroidismo severo y cuando persisten, puede identificar a una adolescente con probabilidad de tener un hijo con hipotiroidismo congénito inducido por Abs bloqueadores de TSH (Feingold et al. 2009).

La TAI tiene una importante asociación a otras enfermedades autoinmunes como Diabetes mellitus tipo 1, vitíligo, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, entre otras; y es conocida su asociación en portadores de síndromes genéticos como Down, Turner, Klinefelter o Noonan.

CUADRO CLÍNICO

Al momento del diagnóstico, los niños o adolescentes con TH pueden estar asintomáticos, o haber sido remitidos al especialista por presentar bocio, retardo del crecimiento, exceso de peso, antecedentes familiares de patología tiroidea, e incluso signos de hipertiroidismo o trastornos del ciclo menstrual (Nuñez et al. en prensa). Los signos clínicos más frecuentemente observados son: bocio (dos terceras partes) y retardo del crecimiento (quinta parte) (de Vries et al. 2009, Nuñez et al. en prensa). El bocio por lo general es difuso y de consistencia aumentada, pero en un 20% de los casos puede ser nodular.

A pesar de no observarse obesidad, el índice de masa corporal (IMC) varía de acuerdo al estado funcional en que se encuentre (desde hipertiroidismo hasta hipotiroidismo subclínico o establecido) (Nuñez et al. en prensa). Al respecto, un estudio sugiere que estos cambios estarían en relación a cambios en hormonas reguladoras del apetito, grelina en hipertiroidismo y obestatina en hipotiroidismo (Sawicka et al. 2009).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TAI suele confirmarse, en el 95% de los casos, por los niveles séricos incrementados de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-Tg); en el 5% restante la confirmación suele estar dada por hallazgo citológico de linfocitosis crónica en la biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) de tiroides o por la historia natural de la enfermedad (Monzani et al. 2013, Nuñez et al. en prensa). La BAAF de tiroides no es un procedimiento diagnóstico de rutina en edad pediátrica y su uso suele reservarse para el diagnóstico diferencial, en especial ante la presencia de bocio nodular.

En la evaluación bioquímica, por lo general, suele hallarse hipotiroidismo establecido (TSH elevada y T4-libre –T4-L disminuida) o hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T4-L normal), estados en los cuales debe plantearse el diagnóstico diferencial, según se muestra en la tabla adjunta (Cuadro 9.1).

En menor proporción, los pacientes pueden hallarse en estado eutiroideo y mucho menos frecuente presentarse con hipertiroidismo subclínico (TSH disminuida con T4-L normal) o hipertiroidismo establecido (TSH disminuida con T4-L aumentada), estados conocidos como fase tirotoxicósica de la TH.

Los estudios de diagnóstico por imágenes como la ecografía y gammagrafía tiroidea ayudan fundamentalmente a precisar la presencia de nódulos tiroideos y al diagnóstico diferencial en las decisiones de manejo quirúrgico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL HIPOTIROIDISMO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Causa	Datos relacionados
Tiroiditis crónica autoinmune Bociógena (Hashimoto) Atrófica (Mixedema primario)	Historia familiar de TAI, historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes asociadas, síndrome de Down y síndrome de Turner
Anormalidades congénitas	Disgenesia o dishormonogénesis tiroidea
Bocio endémico	Deficiencia de yodo
Tiroiditis subaguda, tiroiditis post parto	Antecedente de proceso inflamatorio tiroideo que lleva a elevación persistente de TSH
Injuria tiroidea	Tiroidectomía parcial u otra cirugía de cuello, terapia con I ₁₃₁ , radioterapia externa de cabeza o cuello
Drogas y bociógenos	Yodo, agentes de contraste radiográfico, citoquinas (interferon α), etionamidas, yuca, contaminantes del agua, col, coliflor, brócoli, soya.
Terapia de remplazo hormonal inadecuada en hipotiroidismo establecido	Dosis inadecuada, incumplimiento, interacción con drogas (hierro, carbonato de calcio, dieta con soya, fibratos, etc.), depuración de T4 incrementada (anticonvulsivantes) y malabsorción.
Infiltración tiroidea	Sarcoidosis, hemocromatosis, tiroiditis de Riedel, SIDA, linfoma primario de tiroides.
Bioactividad TSH alterada	Asociada a hipotiroidismo central
Toxicidad	Tóxicos industriales y agentes medioambientales

Cuadro 9.1. Diagnóstico diferencial del hipotiroidismo en niños y adolescentes (adaptado de Biondi y Cooper 2008, y Brown 2012)

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La terapia inicial estará en relación al estado clínico-bioquímico. Así, en condiciones de hipertiroidismo (subclínico o establecido) se considerará el uso de antitiroideos orales (tiamazol) y beta bloqueadores (propranolol); mientras que en estado de hipotiroidismo establecido se iniciará terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina sódica (LT4). Las controversias del uso de LT4 se presenta en hipotiroidismo subclínico y eutiroidismo; en el primero de los casos su administración se recomienda en etapas de mayor crecimiento (pubertad), mientras que en el segundo su administración se indica frente al incremento o permanencia prolongada de bocio o con la finalidad de prevenir la alteración metabólica de la enfermedad (de Vries et al. 2009, Fava et al. 2009).

La evolución clínica de la TAI en niños muestra diferencias con lo que se ha registrado en adultos; sin embargo, debut con hipotiroidismo establecido, crecimiento progresivo de la tiroides y anticuerpos antitiroideos que se mantienen en valores altos suelen ser factores predictivos de disfunción tiroidea permanente. Es conveniente tener en cuenta que a pesar de que los estados eutiroides e hipotiroidismo subclínico parecen ser procesos con bajo riesgo de evolucionar a hipotiroidismo permanente (Radetti et al. 2006, Monzani et al. 2013), es indispensable mantener un control periódico del estado bioquímico, en especial en periodos críticos de crecimiento y desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

BIONDI, Bernadette y David S. COOPER

- 2008 "The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction". *Endocrine Reviews* 29 (1): 76-131.

BROWN, Rosalind S.

- 2009 "Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle". *Current Opinion in Pediatrics* 21 (4): 523-528.
- 2012 "Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescent". *Thyroid Disease Manager*, última actualización, marzo 21, 2012. (<http://www.thyroidmanager.org/chapter/disorders-of-the-thyroid-gland-in-infancy-childhood-and-adolescence/>).

de VRIES L., S. BULVIK y M. PHILLIP

- 2009 "Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up". *Archives of Disease in Childhood* 94 (1): 33-37.

DUNTAS, Leonidas H.

- 2008 "Environmental factors and autoimmune thyroiditis". *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4 (8): 454-460.

FAVA, Antonietta, Rosa OLIVERIO, Stefania GIULIANO, Giuseppe PARLATO, Andzelika MICHNIEWICZ, Annalinda INDRIERI, Annarita GREGNUOLI y Antonino BELFIORE

- 2009 "Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents". *Thyroid* 19 (4): 361-367.

FEINGOLD, Shiri B., Jessica SMITH, Jeff HOUTZ, Erica POPOVSKY y Rosalind S. BROWN

2009 "Prevalence and functional significance of thyrotropin (TSH) receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (12): 4742-4748.

HADJ-KACEM, H., S. REBUFFAT, M. MNIF-FÉKI, S. BELGUITH-MAALEJ, H. AYADI y S. PÉRALDI-ROUX

2009 "Autoimmune thyroid diseases: genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions". *International Journal of Immunogenetics* 36 (2): 85-96.

MONZANI Alice, Flavia PRODAM, Anna RAPA, Stefania MOIA, Valentina AGARLA, Simonetta BELLONE y Gianni BONA

2013 "Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review". *European Journal of Endocrinology* 168 (1): R1-R11.

NUÑEZ, O., M. I. ROJAS, J. FALEN, C. DELAGUILA, R. LU, E. CHÁVEZ, O. ESPINOZA y P. PINTO

Ms Progresión clínica de la tiroiditis autoinmune en niños y adolescentes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño 1999-2010. (En prensa).

RADETTI, G., E. GOTTARDI, G. BONA, A. CORRIAS, S. SALARDI, S. LOCHE y Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED)

2006 "The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children". *Journal of Pediatrics* 149 (6): 827-832.

RALLISON, M. L., B. M. DOBYNS, F. R. KEATING, J. E. RALL JE y F. H. TYLER

1975 "Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood". *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 86 (5): 675-682.

SAWICKA B., A. BOSSOWSKI, M. URBAN, M. SZALECKI, J. WYSOCKA, A. KOPUT, B. ZELAZOWSKA-RUTKOWSKA, J. TOBOLCZYK, M. SKRZYDŁO, F. ROGOWSKI y M. LUBA

2009 "Analysis of serum levels of ghrelin and obestatin in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases". *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism Journal* 15 (1): 20-27.

TOMER, Yaron y Amanda HUBER

2009 "The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment". *Journal of Autoimmunity* 32 (3-4): 231-239.

VAIDYA, Bijayeswar, Pat KENDALL-TAYLOR y Simon H. S. PEARCE

2002 "The genetics of autoimmune thyroid disease". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87 (12): 5385-5397.

VANDERPUMP, M. P., W. M. TUNBRIDGE, J. M. FRENCH, D. APPLETON, D. BATES, F. CLARK, J. GRIMLEY EVANS., D. M. HASAN, H. RODGERS, F. TUNBRIDGE y E. T. YOUNG

1995 "The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey". *Clinical Endocrinology* 43 (1): 55-68.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HSC)

Dr. Héctor Valdivia Carpio

DEFINICIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un término más bioquímico que clínico, ya que sus criterios diagnósticos son una TSH elevada asociada a una T4 libre normal, lo cual podría interpretarse como un estado asintomático y algunos estudios así lo han determinado. Sin embargo, en otros, no menos frecuentes, se asocian algunos de los síntomas conocidos de un hipotiroidismo franco. Por eso, surgieron otros nombres, como hipotiroidismo oligosintomático, subclínico, leve. Persisten las insatisfacciones referentes a su definición.

Lo más importante es conocer si este estado asintomático u oligosintomático, como tal, significará un daño corporal a largo plazo o solo ocurre esta repercusión cuando evoluciona a hipotiroidismo franco.

EPIDEMIOLOGÍA

En forma global, la prevalencia de HSC varía entre 1 al 10%. Estas cifras pueden variar de acuerdo a los grupos étnicos, sexo, edad o regiones. Por ejemplo, es más frecuente en mujeres y después de los sesenta años aumenta su frecuencia, alcanzando un 20%. En niños se registra un 2%.

Gran parte de la discrepancia en prevalencia es el valor de TSH considerado como elevado. Los valores tradicionales “normales” de TSH varían entre 0,3 - 5 mUI/L. Muchas de las prevalencias reportadas se han basado en TSH mayor a 5 mUI/L. Luego se fijó como criterio diagnóstico más de 4,5 mUI/L. Sin embargo, existen diversas situaciones que pueden cursar con ligeros aumentos de TSH sin patología tiroidea (cuadro 10.1), y es probable que hayan representado un sesgo importante. El método moderno (ultrasensible) empleado para determinar la TSH podría disminuir la variabilidad de los análisis. Mientras no se defina con claridad el rango superior de TSH, persistirá la controversia.

- Variabilidad de análisis
- Recuperación de enfermedades tiroideas
- Anticuerpos halterófilos que interfieren con el análisis de TSH
- Resistencia a las hormonas tiroideas
- Ciertos casos de hipotiroidismo central con TSH biológicamente activo

Cuadro 10.1. Aumento de TSH no relacionado a patología tiroidea

DIAGNÓSTICO

Los criterios generales se mantienen: TSH ligeramente elevada y T4 libre normal. El 80% de los HSC tienen un TSH menor de 10 mUI/L. No se considera la T4 total porque es muy susceptible de grandes variaciones debido a estrógenos u otros cambios hormonales. Se recomienda reevaluar TSH entre 2 a 12 semanas con el fin de confirmar un HSC persistente, y si se confirma, plantear el tratamiento. Por otra parte, no hay consenso para realizar rutinariamente dosaje de TSH a nivel poblacional. Varios organismos especializados son de la opinión de realizar este despistaje en personas mayores de 60 años, especialmente en mujeres.

Cualquier enfermedad tiroidea debe considerarse como factor de riesgo para HSC, especialmente las lesiones autoinmunes, considerando que el 80% de las HSC tienen anticuerpos antiperoxidasa positivos. Es probable que la hipoeocogenicidad tiroidea se constituya en otro factor importante de riesgo para HSC, por ejemplo en niños con anticuerpos antitiroideos negativos, tienen sobrepeso/obesidad (28,4%), antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (45,5%) e hipoeocogenicidad tiroidea (22,7%) (Rappa et al. 2009).

Las discrepancias son en cuanto al nivel sérico superior de TSH. Diversos estudios han sido realizados tomando en cuenta variados niveles superiores de TSH: 4,1 -4,5 - 5 - 5,1 - 5,5 mUI/L. Algunos investigadores sugieren que estos valores son muy altos y que por tanto muchos casos de HSC no serían diagnosticados, por lo que han propuesto reducir el rango superior. El estudio de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica demostró que más del 95% de personas, presuntas normales, tienen un TSH menor de 2,5 mUI/L (Baloch et al. 2003). Además, la TSH va aumentando en relación a la edad. Aproximadamente el 30% de los sujetos mayores de 80 años tienen TSH entre 2,5 - 4,5 mUI/L (Surks y Hollowell 2007). Por último, es frecuente que durante las enfermedades no tiroideas agudas exista aumento de TSH en la fase de recuperación, generalmente menos de 20 mUI/L, pero aproximadamente un 2% resultan ser causadas por un hipotiroidismo de fondo (Wong et al. 1981).

Otros fundamentos para reducir el nivel de la TSH es el hecho que, frecuentemente, los clásicos factores de riesgo de hipotiroidismo ya están presentes en sujetos con TSH dentro del rango de referencia. Por ejemplo, los anticuerpos antitiroideos, que constituyen el mayor factor de riesgo de hipotiroidismo, son más frecuentes positivos en sujetos con TSH entre 3 - 5 mUI/L comparado a los sujetos con TSH menor de 3 mUI/L (Åsvold et al. 2012).

Todo esto refuerza la idea de reducir el valor superior normal de TSH como un medio más precoz de diagnóstico y prevención. Sin embargo, la reducción del nivel superior de TSH podría asociarse a otros problemas, como aumento importante de la cantidad de pacientes con HSC, aproximadamente cuatro veces más. Algunas veces la TSH elevada puede normalizarse espontáneamente; significaría mayor gasto y dudas, ya que el beneficio terapéutico no está probado; y posibilidad de provocar hipertiroidismo iatrogénico.

Sin embargo, ¿Hasta qué punto una prueba de estimulación con TRH, para objetivar una hiperrespuesta de TSH, indicativo de un estado más precoz de disfunción tiroidea, ayudaría a la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas?

¿ QUIÉNES DEBEN REALIZARSE UN DESCARTE DE HSC?

- ✓ Mujeres mayores de 60 años; mujeres mayores de 35 años con factores de riesgo de enfermedad tiroidea o con dislipidemia (colesterol total o LDL-C elevados)
- ✓ Hombres mayores de 65 años, especialmente asociado a dislipidemia
- ✓ Gestantes con historia obstétrica anormal o con factores de riesgo de enfermedades tiroideas (parientes con disfunción tiroidea, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos). Gestantes con HSC y anticuerpos antitiroideos negativos
- ✓ Pacientes con enfermedades autoinmunes o antecedentes familiares de autoinmunidad.

ETIOPATOGENIA

Cualquier enfermedad tiroidea o tratamiento ablativo tiroideo, puede cursar con etapas de HSC. Las causas de HSC son diversas, como se detalla en el cuadro 10.2. Sin embargo, las tiroiditis autoinmunes son las más frecuentes:

- ✓ Tiroiditis autoinmune crónica
- ✓ Fase hipotiroidea de la tiroiditis subaguda de D'Quervain
- ✓ Tratamiento ablativo de tiroides (Cirugía, I¹³¹)
- ✓ Fármacos (amiodarona, litio, interferón)
- ✓ Inadecuado tratamiento de reemplazo del hipotiroidismo franco
- ✓ Enfermedades infiltrativas de la tiroides
- ✓ Hipotiroidismo central con alterada bioactividad de la TSH
- ✓ Sustancias tóxicas, agentes industriales o ambientales
- ✓ Mutaciones del gen de receptor de TSH

Cuadro 10.2. Etiología del hipotiroidismo subclínico

A pesar de las varias etiologías del HSC, todavía se sigue diagnosticando muchos casos de hipotiroidismo subclínico idiopático.

CLÍNICA DEL HSC

Mientras que muy pocos pacientes refieren síntomas característicos del hipotiroidismo franco, la mayoría son asintomáticos y mayormente diagnosticados durante procesos de descarte o presentan síntomas inespecíficos que son confundidos con otras enfermedades, sobre todo en los ancianos. El bocio es más frecuente en HSC que en los sujetos eutiroides. Las manifestaciones más frecuentemente reportadas han sido asociadas a problemas neurológicos, neuromusculares o cardiovasculares (CV). Factores de riesgo CV, frecuentes en hipotiroidismo franco, también han sido descritos en HSC, tales como dislipidemias, hipertensión arterial y factores CV no tradicionales.

Una observación importante a estos reportes es que la mayoría de síntomas han sido obtenidos mediante cuestionarios con un puntaje determinado, lo cual es muy subjetivo y puede inducir a errores de interpretación (falsos positivos). Por ejemplo, en un estudio con relación a los síntomas neuromusculares, el cuestionario incluía parestesias, calambres, fatiga y debilidad muscular, y la pregunta era si habían percibido alguno de estos síntomas, "al menos una vez", en los últimos 30 días. Después de seis meses con tiroxina, refieren los investigadores que hubo gran mejoría en los síntomas mencionados. Un hallazgo importante en este estudio es que el tratamiento no mejoró la respuesta al ejercicio (Caraccio et al. 2005).

La recomendación, por lo tanto, es realizar pruebas tiroideas cuando el paciente sea muy sintomático o existan claros factores de riesgo. Por otro lado, no hay relación entre los síntomas y los niveles de TSH, por lo menos entre 5 - 10 mUI/L.

En resumen, persiste la controversia en cuanto a la existencia de HSC sintomático.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las repercusiones descritas son las mismas que se registran en el hipotiroidismo franco: la performance cardíaca durante el ejercicio está alterada, y existe lentificación de la relajación miocárdica y alteración del llenado ventricular.

Se ha enfatizado bastante sobre la relación frecuente entre HSC y factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, factores de la coagulación, proteína C reactiva - PCR, homocisteína). En un metaanálisis de diez grupos poblacionales (14.449 sujetos), se encontró asociación con un modesto riesgo aumentado de enfermedad de arterias coronarias y mortalidad CV. Este, quizás, sea el primer estudio en documentar que el riesgo CV fue mayor en personas mayores de 65 años en comparación a sujetos de menor edad. En pacientes mayores de 70 años, con factores de riesgo CV o enfermedad CV establecida, y TSH mayor de 10 mUI/L, también existe una asociación significativa con elevado riesgo de insuficiencia cardíaca (Nanchen et al. 2012). Otro hallazgo llamativo es el reporte de disfunción endotelial y engrosamiento de la íntima-media carotídea.

¿QUÉ ROL JUEGA LA TSH SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO CV?

La TSH tiene efectos directos e indirectos vía hormonas tiroideas.

Efectos extratiroideos del TSH. La demostración de receptores para TSH en otros órganos (hígado, tejido adiposo blanco y marrón, sistema inmune, riñón, etc.), aboga sobre alguna participación en la función de estos sistemas. Por ejemplo, se ha demostrado que la TSH favorece la diferenciación de los preadipocitos y la adipogénesis, estimula la lipólisis aumentando los ácidos grasos libres. A nivel hepático la TSH favorece la síntesis de colesterol.

La mayoría de trabajos publicados en las décadas pasadas encuentran relación entre TSH y aumento del colesterol total, LDL-C, triglicéridos y disminución del HDL-C, independiente de las hormonas tiroideas.

Estudios recientes dan a conocer una correlación lineal entre TSH en rangos superiores de referencia y niveles de colesterol total (CT), LDL-C, triglicéridos y la disminución del HDL-C. La relación con CT fue más intensa en los sujetos de mayor edad. Los cambios en los niveles de HDL-C no son significativos. En pacientes con coronariopatía también se observa un aumento de colesterol total y triglicéridos con los aumentos de TSH en los rangos mencionados.

Se ha descrito la disminución de factores de coagulación (FVIIa, FVIII y factor de von Willebrand) con TSH sérico entre 3,5 - 10 mUI/L, pero faltan estudios sobre su repercusión clínica o su evolución postratamiento. Con homocisteína no hay mayor correlación; con PCR son poco consistentes. Igualmente, con niveles de TSH entre 2,5 - 4,5 mUI/L se registra mayor incidencia de síndrome metabólico (Roos et al. 2007, Ruhla et al. 2010).

Se ha sugerido que la TSH en rangos superiores de referencia (mayor de 2,5 mUI/L) sería un factor de riesgo para arterioesclerosis en mujeres, de síndrome metabólico y enfermedad CV, y que existe una asociación significativa con obesidad, circunferencia de la cintura, HTA y glicemia, conocidos factores de riesgo CV (Boggio et al. 2011). La resistencia a la insulina es otro factor importante en las alteraciones CV. La relación con lípidos, función tiroidea y sensibilidad a la insulina ya había sido sugerida años atrás por Bakker y colaboradores (1999) y corroborado en el 2001 en el sentido que había resistencia a la insulina asociada a hormonas tiroideas dentro del rango normal. Estos hallazgos han sido reforzados más recientemente por Roos y colaboradores (2007).

Un estudio chino recientemente publicado por Boggio y colaboradores (2011) nos informa que en pacientes con enfermedad de arteria coronaria reciente, no fumadores, también se registró una correlación lineal entre niveles TSH dentro del rango normal (0,3 - 4,8 mUI/L) y los niveles de CT, colesterol no-HDL y TG (Wanjia et al. 2012).

Sin embargo, no todos los investigadores confirman la relación entre TSH y lípidos séricos dentro del rango de referencia y últimos trabajos realizados en pacientes mayores de 65 años con HSC persistente no encuentran resultados que apoyen un mayor riesgo para coronariopatías, insuficiencia cardíaca o mortalidad CV. Contrario a los hallazgos de Ochs y colaboradores (2008), este estudio encontró que el riesgo CV fue mayor en personas menores de 65 años en comparación a sujetos de mayor edad, lo cual acentúa la controversia. Un hallazgo sorprendente fue el de Roos y colaboradores (2007), en el sentido que en sujetos eutiroideos, con rangos referenciales tanto de T4L y TSH, la mayor correlación (negativa) con los lípidos fue con hormonas tiroideas y no TSH.

En resumen, un número importante de estudios apoya la relación entre TSH, aun en valores normales, con factores de riesgo CV, especialmente dislipidemias. Sin embargo, aún hay mucha controversia sobre el riesgo coronario.

FUNCIÓN COGNOSCITIVA EN EL HSC

En este aspecto, varios estudios recientes no han encontrado evidencia que el HSC afecte la función cognoscitiva en ancianos, ni que guarde relación con depresión o ansiedad. No obstante, lo que faltaría probar es si el reemplazo con T4 mejora esta función en pacientes con HSC sintomáticos. Una revisión bien detallada sobre este tema concluye: 1) la disfunción cognoscitiva global no ocurre en HSC; y 2) el empleo de exámenes por imágenes, como la resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones,

al parecer, permite detectar ligeros déficits en dominios cognoscitivos específicos, como por ejemplo en la memoria y función ejecutiva. Estos exámenes proveen correlatos neuroanatómicos (Bauer et al. 2009).

HSC Y EMBARAZO

Las complicaciones registradas con mayor frecuencia han sido abortos, partos prematuros, alteraciones del neurodesarrollo de los infantes, desprendimiento de placenta y muerte fetal. Sin embargo, no se recomienda cribados de rutina durante el embarazo, de acuerdo a los lineamientos de la ATA para el diagnóstico y manejo del hipotiroidismo y embarazo. En mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos sí se recomienda evaluar TSH antes o durante el embarazo (primer y segundo trimestre).

En gestantes con factores de riesgo para hipotiroidismo es prácticamente una obligación evaluar la función tiroidea, vía determinación de TSH. La Sociedad de Endocrinología Clínica recomienda tal tamizaje en mujeres con historia personal o familiar de disfunción tiroidea o de enfermedades autoinmunes, con bocio, con antecedentes de anticuerpos antitiroideos positivos, con infertilidad, con historia obstétrica anormal (abortos, partos prematuros) y con dislipidemia (Abalovich et al. 2007).

DIAGNÓSTICO DEL HSC EN EL EMBARAZO

¿Qué exámenes pedir? Se prefiere la T4 total, ya que los estrógenos aumentan la T4 total y disminuye la T4 libre comparando con la no gestante. Además, no hay rangos de referencia por trimestre de la T4 libre, por el contrario la T4T aumenta en el primer trimestre (multiplicar por 1,5 el rango de referencia de la no gestante) (Guía AACE Lípidos y arterosclerosis en: Jellinger et al. 2012).

En cuanto a la TSH, esta disminuye durante el primer trimestre a menos de 2,5 y vuelve a aumentar después de la 10-12 semana de gestación, siendo los valores normales para estos trimestres entre 3 - 3,5 mUI/L (Guía ATA para hipotiroidismo durante el embarazo y postparto, en: Stagnaro-Green et al. 2011).

INFERTILIDAD

Algunas pacientes con infertilidad e irregularidades menstruales tienen de fondo una tiroiditis autoinmune asociado a HSC. Más aún, es conocido que las mujeres eutiroideas pero con anticuerpos antitiroideos positivos tienen alta prevalencia de abortos.

Una revisión sistemática de trabajos sobre HSC e Infertilidad concluye que la prevalencia de HSC varía entre 1 y 4% y el factor más importante fue disfunción ovulatoria. La disfunción tiroidea no es más frecuente en mujeres con infertilidad comparando con la población general. A pesar que la mayoría de estos estudios no fueron bien controlados, se sugiere evaluar función tiroidea y autoinmunidad en dichas pacientes. Si el tratamiento con tiroxina es beneficioso en esta alteración, sigue esperando la prueba definitiva.

HSC EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En estos pacientes es relativamente frecuente alteraciones genéticas, siendo la mutación más frecuente la del gen del receptor de TSH (TSH-R). El 80% de los parientes de niños con mutación del TSH-R tienen enfermedad tiroidea.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son aumento de peso (sobrepeso u obesidad), alterada velocidad de crecimiento, somnolencia, alteraciones del desarrollo cognoscitivo y psicomotor. Al examen físico el bocio es lo más significativo. En exámenes auxiliares se informa anemia, hipercolesterolemia e hipoecogenicidad tiroidea en el estudio sonográfico.

Comparados con los adultos, la tasa de remisión espontánea y evolución al hipotiroidismo franco es significativamente menor. En otro estudio, después de un seguimiento de 20 años, 33% evolucionaron al hipotiroidismo franco (Rallison et al. 1991; corrección en 1992).

TRATAMIENTO DEL HSC

¿Quiénes deben recibir tratamiento? Pacientes con niveles de TSH mayores de 10 mUI/L, anticuerpos antitiroideos positivos; pacientes sintomáticos o con bocio; gestantes; infertilidad por disfunción ovulatoria; colesterol total o LDL-C elevados, depresión. Personas con estos síntomas deben recibir tratamiento.

La controversia persiste en los casos de TSH entre 5 - 10 mUI/L. En estas situaciones el tratamiento debe ser individualizado. En pacientes que se decide no tratarlos debe reevaluarse la TSH cada 6-12 meses. Antes de iniciar el tratamiento es necesario confirmar el diagnóstico después de unos 3-6 meses y descartar los casos transitorios. Muchos casos de HSC revierten espontáneamente antes y probablemente durante el tratamiento de reemplazo hormonal. La evaluación de la respuesta al tratamiento es de tipo clínico y por los niveles de TSH, por periodos variables de acuerdo a cada paciente; variando desde 6 meses y luego anualmente. Factores que pueden predecir la respuesta son los niveles basales de TSH y positividad o negatividad de los anticuerpos antitiroideos. Las dosis de T4 pueden variar de acuerdo a la intensidad del HSC, pero en rangos de TSH entre 5 - 10 mUI/L, la mayoría logra niveles de eutiroidismo con dosis de 25 - 75 ug/día (Guías de ATA y AACE para el manejo del hipotiroidismo en adultos, en: Garber et al. 2012).

Se ha señalado que los HSC pueden evolucionar crónicamente sin ocasionar mayor daño de otros sistemas. Esto podría ser cierto, pero con la observación que la TSH elevada, *per se*, puede provocar aumento del tejido adiposo o dislipidemia aterogénica u otros factores de riesgo CV, se crea la necesidad de evaluar el tratamiento con T4 por periodos suficientes y observar si hay evolución favorable.

Se ha descrito cambios beneficiosos en la alterada hemodinamia CV luego del uso de tiroxina, pero debe remarcarse que eran solo 16 pacientes, mayores de 60 años, con niveles de TSH entre 6,28 - 27 mUI/L, promedio 17,1. Estos hallazgos nos recuerdan que los mayores beneficios con T4 se logran en los que tienen niveles basales más altos de TSH (Faber et al. 2002). Estudios recientes informan mejoría de la función microvascular coronaria con tiroxina. Sin embargo, no existen estudios sobre evolución clínica que apoyen el tratamiento en pacientes con TSH entre 2,5 - 4,5 mUI/L.

¿Qué parámetros clínicos pueden tomarse en cuenta para medir la eficacia terapéutica de la tiroxina, sabiendo que la mayoría de HSC son asintomáticos? Se ha sugerido tomar en cuenta los signos de hipotiroidismo tisular, como el reflejo aquiliano; otro dato importante y no tan infrecuente sería la presencia de bocio; y desde el punto de vista bioquímico los niveles de colesterol total. Es probable que puedan obtenerse en el interrogatorio algunos otros síntomas, pero que generalmente no se relacionan con los niveles de hormonas tiroideas y pueden confundir la respuesta al tratamiento. Por eso es que se sigue considerando la determinación de la TSH como el método más confiable.

De tres grandes estudios prospectivos, randomizados, dos de ellos registraron mejoría ostensible hasta en un 28%, mientras que el otro estudio no encontró beneficios del tratamiento. Sin embargo, han remarcado que en este último trabajo, los niveles de TSH permanecieron en 4,6 mUI/L (Cooper 2001). Muchos pacientes con HSC inicialmente asintomáticos refieren sentirse mejor después del tratamiento con T4. Esta observación en la práctica diaria ha motivado a idear cuestionarios con puntajes determinados para medir la evolución de los síntomas y signos. Nuevamente, existen controversias en este sentido. Algunos no han encontrado cambios significativos en la sensación de bienestar o calidad de vida, a pesar de mantener la TSH en valores por debajo de 4,8 mUI/L. El puntaje aplicado en los cuestionarios de salud para hipotiroidismo franco no ayudan en la evaluación de los HSC (Karmisholt et al. 2008).

Uno de los primeros estudios en demostrar la eficacia del reemplazo con T4 sobre los lípidos en HSC fue el de Meier y colaboradores (2001), quienes registraron en un estudio doble ciego que la T4, en dosis promedio de 85 µg/día, redujo significativamente los niveles de colesterol total, de LDL-C y de apolipoproteína-B, incluso hubo franca mejoría sintomática. Sin embargo los pacientes, si bien tenían hormonas tiroideas normales, el promedio de la TSH fue 11,7, lo cual indicaría que algunos o muchos pacientes tuvieron TSH en niveles superiores a 10 mUI/L, y esto podría influir en la sensación de bienestar. Hay estudios posteriores que corroboran los hallazgos de Meier y asociados en relación a los cambios en los lípidos (Iqbal et al. 2006).

No todo aumento ligero de TSH significa que exista HSC y menos que debe recibir tratamiento.

DOSIS DE TIROXINA

En casos de HSC es evidente que se debe emplear tiroxina. La dosis de inicio puede variar entre 25 - 75 µg/día, con lo cual generalmente disminuyen los niveles de TSH a lo normal. En pacientes con problemas coronarios la dosis inicial debe ser menor, entre 12,5 - 25 µg/día. El objetivo principal es llevar la TSH a menos de 3 mUI/L. Se recomienda medir la TSH cada 6 semanas y una vez que se consigue la estabilidad, cada año. No debemos olvidar que algunos pacientes revierten espontáneamente a lo normal durante el tratamiento, algunas veces procede suspender el tratamiento por tiempo variado y hacer una reevaluación de TSH y/o anticuerpos antitiroideos. Aproximadamente 5% revierten al eutiroidismo.

En niños y adolescentes la dosis recomendada de tiroxina es de 1 - 1,7 µg/kg/día, y la evaluación de la TSH realizarla a las seis semanas de la terapia.

TRATAMIENTO DEL HSC EN EL EMBARAZO

Se recomienda en toda gestante con anticuerpos positivos y TSH mayor de 2,5 mUI/L iniciar tratamiento con levotiroxina (T4). Monitorear la TSH cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo y al menos una vez entre la 26 y 32 semanas. Durante el embarazo la dosis de tiroxina debe tener, como objetivo principal, mantener la TSH en menos de 2,5 mUI/L en el primer trimestre y luego entre 3 - 3,5 mUI/L. Algunos investigadores sugieren que en algunos casos niveles de TSH entre 3 - 3,5 mUI/L pueden ya ser indicativos de HSC.

El uso de tiroxina ha permitido disminuir significativamente la tasa de partos prematuros y de abortos. Aún en mujeres consideradas de bajo riesgo, el tratamiento con tiroxina produjo una reducción significativa de efectos adversos. Un metaanálisis refuerza los estudios anteriores sobre el beneficio del empleo de tiroxina sobre las complicaciones del HSC en el embarazo (Thangaratinam et al. 2011).

EVOLUCIÓN DE LOS HSC

Los HSC pueden tener la siguiente evolución, especialmente en los pacientes con TSH menor de 10 mUI/L:

- a) Remisión espontánea
- b) Remisión postratamiento con tiroxina
- c) Permanecer estacionario muchos años
- d) Progresar, en tiempo variable, a hipotiroidismo franco
- e) Cursar con etapas de HSC, revertir y posteriormente otra vez HSC

El riesgo de progresión al hipotiroidismo franco varía entre 2 y 5% anual. Si consideramos TSH elevado y anticuerpos antitiroideos positivos, el riesgo puede llegar a 20%. La tasa de progresión al hipotiroidismo franco con TSH basal mayor de 10 mUI/L es de 5% anual. En un estudio comunitario, el 60% de HSC con niveles de TSH entre 5,5 - 10 mUI/L remitió espontáneamente después de 5 años de seguimiento (Meyerovitch et al. 2007). En el estudio de Díez e Iglesias (2004), con seguimiento de 6 meses a 6 años, la incidencia de hipotiroidismo franco guardó relación con los niveles de TSH: entre 5 - 9,9 mUI/L fue de 1,76/100/año, entre 10 - 14,9 mUI/L fue de 19,67/100/año y entre 15 - 19,9 fue de 73,47/100/año. Concluyen que el factor con mayor poder predictivo de la evolución espontánea del HSC fue los niveles de TSH.

Las principales causales de la historia natural del HSC son la edad, la etiología del HSC, la positividad de los anticuerpos antitiroideos y el valor de TSH. Así, es frecuente observar que la evolución a hipotiroidismo franco es mayor en los pacientes de la tercera edad en comparación con niños/adolescentes (Rosenthal et al. 1987); mientras más alto el valor basal de la TSH y/o positividad de los anticuerpos, mayormente progresan al hipotiroidismo franco. En el estudio poblacional de Whickam, con un seguimiento de 20 años, la tasa anual de progresión al hipotiroidismo franco fue de 4,3% en mujeres con TSH

elevado y anticuerpos positivos, de 3% si solo está elevada la TSH y de 2% si solo tienen anticuerpos positivos. Es de remarcar en este estudio que el riesgo de HSC empezaba a aumentar con TSH mayor de 2 mUI/L (Vanderpump et al. 1995). Las tiroiditis autoinmunes no solo son la causa más frecuente de HSC sino que son las que evolucionan más rápidamente al hipotiroidismo franco. Más aún, la progresión a hipotiroidismo franco es más rápida y más frecuente.

En un estudio longitudinal comunitario con un seguimiento de 13 años demuestra, en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos, el valor predictivo de hipotiroidismo de la TSH dentro de los rangos de referencia: 12% con TSH de 2,5 mUI/L o menos, 55,2% con TSH entre 2,5 - 4 mUI/L y de 85,7% con TSH mayor de 4 mUI/L (Walsh et al. 2010).

En un reciente estudio noruego (Hunt Study), de 11 años de seguimiento, relacionando la evolución con niveles de TSH dentro del rango de referencia a HSC, se registró lo siguiente: TSH entre 0,5 - 1,4 mUI/L: 3,5% en mujeres y 1,3% en hombres; TSH entre 4 - 4,5 mUI/L: 31,5% en mujeres y 14,7% en hombres (Åsvold et al. 2012).

¿Cómo podríamos interpretar estos resultados? Es muy claro que faltan estudios para definir con mayor certeza los niveles superiores de los rangos de referencia. Cuando se cumpla este objetivo, la evaluación de la prevalencia de HSC, su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, serán relevantes en la investigación y en la práctica médica diaria. Podrían existir predictores de mayor poder estadístico, permitirán conocer la fisiopatología de las diversas complicaciones y de las múltiples asociaciones que son las causantes de la morbimortalidad descritas con cierta frecuencia.

¿Qué recomendaciones podrían darse?

- a) En personas sin factores de riesgo de disfunción tiroidea ni autoinmunidad, una TSH entre 3 - 10 mUI/L nos obliga a repetir el examen una o más veces en los siguientes meses o quizás años.
- b) En personas con algún(os) factor(es) de riesgo de disfunción tiroidea, una TSH entre 3 - 10 mUI/L sin problemas clínicos evidentes, el riesgo de progresar al hipotiroidismo franco existe por lo que el seguimiento debe ser más estricto.
- c) Si los pacientes presentaran alteraciones o factores de riesgo CV, obstétricos, neuropsiquiátricos o de otra naturaleza, una TSH entre 5 - 10 mUI/L apoya la posibilidad de iniciar tratamiento con tiroxina.
- d) En pacientes con evidente trastornos CV u obstétricos (antecedentes de abortos, partos prematuros), o autoinmunidad, es una indicación del uso de tiroxina, aún con niveles de TSH mayores o igual a 3 mUI/L.
- e) En personas con TSH mayores de 10 mUI/L lo más probable es que necesiten tratarse con tiroxina. La duración de este tratamiento es variable, ya que es probable una remisión duradera.
- f) En casos dudosos, se recomiendan tratamientos cortos con T4 y evaluar la evolución de los síntomas. Si se observa que no hay mejoría suspender la hormona. La evaluación del bocio lleva más tiempo, por lo menos 1 año.

BIBLIOGRAFÍA

- ABALOVICH Marcos, Nobuyuki AMINO, Linda A. BARBOUR, Rhoda H. COBIN, Leslie J. DE GROOT, Daniel GLINOER, Susan J. MANDEL y Alex STAGNARO-GREEN
2007 "Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (8 Suppl): S1-47. (Reimpreso en *Thyroid* 17 (11): 1159-1167. 2007).
- ÅSVOLD, Bjørn O., Lars J. VATTEN, Kristian MIDTHJELL y Trine BJØRO
2012 "Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT Study in Norway". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (1): 93-99.
- BAKKER, Stephan J.S., Jan C. ter MAATEN, Corrie POPP-SNIJDERS, Robert J. HEINE, Reinold O. B. GANS
1999 "Triiodothyronine: a link between the insulin resistance syndrome and blood pressure?" *Journal of Hypertension* 17 (12): 1725-1729.
- BALOCH, Z., P. CARAYON, B. CONTE-DEVOLX, L. M. DEMERS, U. FELDT-RASMUSSEN, J. F. HENRY, V. A. LIVOSLI, P. NICCOLI-SIRE, R. JOHN, J. RUF, P. P. SMYTH, C. A. SPENCER, J. R. STOCKIGT
2003 "Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease". *Thyroid* 13 (1): 3-126.
- BAUER, M., D. H. S. SILVERMAN, F. SCHLAGENHAUF, E. D. LONDON, C. L. GEIST, K. VAN HERLE, N. RASGON, D. MARTINEZ, K. MILLER, A. VAN HERLE, S. M. BERMAN, M. E. PHELPS y P. C. WHYBROW
2009 "Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (8): 2922-2929.
- BOGGIO, Anna, Fulvio MUZIO, Michela FISCELLA, Domenico SOMMARIVA y Adriana BRANCHI
2011 "Is thyroid-stimulating hormone within the normal reference range a risk factor for atherosclerosis in women?" *Internal and Emergency Medicine*. Publicado en línea: Dec 28, 2011. Doi: 10.1007/s11739-011-0743-z
- CARACCIO, Nadia, Andrea NATALI, Annamaria SIRONI, Simona BALDI, Silvia FRASCERRA, Angela DARDANO, Fabio MONZANI y Ele FERRANNINI
2005 "Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (7): 4057-4062.
- COOPER, David S.
2001 "Subclinical hypothyroidism". *New England Journal of Medicine* 345 (4): 260-265.

DÍEZ, Juan J. y Pedro IGLESIAS

- 2004 "Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (10): 4890-4897.

FABER, J., L. PETERSEN, N. WIINBERG, S. SCHIFTER y J. MEHESEN

- 2002 "Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism". *Thyroid* 12 (4): 319-324.

GARBER, Jeffrey R., Rhoda H. COBIN, Hossein GHARIB, James V. HENNESSEY, Irwin KLEIN, Jeffrey I. MECHANICK, Rachel PESSAH-POLLACK, Peter A. SINGER, Kenneth A. WOEBER for the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults

- 2012 "Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association". *Endocrine Practice* 18 (6): 988-1028. Disponible en línea: <https://www.aace.com/files/final-file-hypo-guidelines.pdf>

IQBAL, A., R. JORDE e Y. FIGENSCHAU

- 2006 "Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study". *Journal of Internal Medicine* 260 (1): 53-61.

JELLINGER, Paul S., Donald A. SMITH, Adi E. MEHTA, Om GANDA, Yehuda HANDELSMAN, Helena W. RODBARD, Mark D. SHEPHERD, John A. SEIBEL; the AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis

- 2012 "American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis". *Endocrine Practice* 18, Suplemento 1.

KARMISHOLT, Jesper, Stig ANDERSEN y Peter LAURBERG

- 2008 "Interval between tests and thyroxine estimation method influence outcome of monitoring of subclinical hypothyroidism". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93 (5):1634-1640.

MEIER, Christian, Jean-Jacques STAUB, Carl-Bénédict ROTH, Merih GUGLIELMETTI, Maya KUNZ, André R. MISEREZ, Jürgen DREWE, Peter HUBER, Richard HERZOG, y Beat MÜLLER

- 2001 "TSH-controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study)". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (10): 4860-4866

MEYEROVITCH, Joseph, Pnina ROTMAN-PIKIELNY, Michael SHERF, Erez BATTAT, Yair LEVY y Martin I. SURKS

- 2007 "Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians". *Archives of Internal Medicine* 167 (14): 1533-1538.

NANCHEN, David, Jacobijn GUSSEKLOO, Rudi G. J. WESTENDORP, David J STOTT, J. Wouter JUKEMA, Stella TROMPET, Ian FORD, Paul WELSH, Naveed SATTAR, Peter W. MACFARLANE, Simon P. MOOIJAAART, Nicolas RODONDI, Anton J. M. de CRAEN, on behalf of the PROSPER Group

2012 "Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (3): 852-861.

OCHS, Nicolas, Reto AUER, Douglas C. BAUER, David NANCHEN, Jacobijn GUSSEKLOO, Jacques CORNUZ y Nicolas RODONDI

2008 "Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality". *Annals of Internal Medicine* 148 (11): 832-845.

RALLISON, Marvin L., Brown M. DOBYNS BM, A. Wayne MEIKLE, Mary BISHOP, Joseph L. LYON y Walter STEVENS

1991 "*Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults*". *American Journal of Medicine* 91 (4): 363-370. [Corrección, en: (1992) 92 (5): 582].

RAPPA, Anna, Alice MONZANI, Stefania MOIA, Daniela VIVENZA, Simonetta BELLONE, Antonella PETRI, Francesca TEOFOLI, Alessandra CASSIO, Graziano CESARETTI, Andrea CORRIAS, Vincenzo DE SANCTIS, Salvatore DI MAIO, Cecilia VOLTA, Malgorzata WASNIEWSKA, Luciano TATÒ y Gianni BONA

2009 "Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (7): 2414-2420.

ROOS, Annemieke, Stephan J. L. BAKKER, Thera P. LINKS, Rijk O. B. GANS y Bruce H. R. WOLFFENBUTTEL

2007 "Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (2): 491-496.

ROSENTHAL, Mark J., William C. HUNT, Philip J. GARRY y James S. GOODWIN

1987 "*Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy*". *Journal of the American Medical Association* 258 (2): 209-213.

RUHLA, Stephan, Martin O. WEICKERT, Ayman M. ARAFAT, Martin OSTERHOFF, Frank ISKEN, Joachim SPRANGER, Christof SCHÖFL, Andreas F. H. PFEIFFER y Matthias MÖHLIG

2010 "A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome". *Clinical Endocrinology (Oxf)* 72 (5): 696-701.

STAGNARO-GREEN, Alex, Marcos ABALOVICH, Erik ALEXANDER, Fereidoun AZIZI, Jorge MESTMAN, Roberto NEGRO, Angelita NIXON, Elizabeth N. PEARCE, Offie P. SOLDIN, Scott SULLIVAN, Wilmar WIERSINGA (The 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* 21 (10): 1081-1125.

SURKS Martin I. y Joseph G. HOLLOWELL

- 2007 "Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (12): 4575-4582.

THANGARATINAM, Shakila, Alex TAN, Ellen KNOX, Mark D. KILBY, Jayne FRANKLYN y Arri COOMARASAMY

- 2011 "Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence". *BMJ* 342: d2616 (8 pp.).

VANDERPUMP, M. P., W. M. TUNBRIDGE, J. M. FRENCH, D. APPLETON, D. BATES, F. CLARK, J. GRIMLEY EVANS., D. M. HASAN, H. RODGERS, F. TUNBRIDGE y E. T. YOUNG

- 1995 "The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey". *Clinical Endocrinology* 43 (1): 55-68.

WALSH, John P., Alexandra P. BREMNER, Peter FEDDEMA, Peter J. LEEDMAN, Suzanne J. BROWN y Peter O'LEARY

- 2010 "Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (3): 1095-1104.

WANJIA, Xing, Wang CHENGGANG, Wang AIHONG, Yang XIAOMEI, Zhao JIAJUN, Yu CHUNXIAO, Xu JIN, Hou YINGLONG y Gao LING

- 2012 "A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers". *Lipids in Health and Disease* 11: 44.

WONG, Edward T., Susan G. BRADLEY y Alvin L. SCHULTZ

- 1981 "Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness". *Archives of Internal Medicine* 141 (7): 873-875.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL HIPOTIROIDISMO

Dra. Gabriela Brenta

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas regulan el funcionamiento de la mayoría de los órganos y sistemas del cuerpo. Sin embargo, la acción que ejercen sobre el sistema cardiovascular es tan marcada que frecuentemente se traduce en la expresión de cuadros clínicos que pueden complicar la estabilidad clínica de los pacientes. Un ejemplo de esto se observa en pacientes que presentan fibrilación auricular, y que luego de ser estudiados se descubren hipertiroideos. Otro ejemplo son los pacientes con enfermedad coronaria en quienes el hipotiroidismo no corregido complica aún más el panorama de factores de riesgo cardiovascular a tratar.

En este capítulo se explicará cómo las hormonas tiroideas regulan al sistema cardiovascular y cuáles son las consecuencias del hipotiroidismo tanto clínico como subclínico, así como su abordaje terapéutico. Se hará también una mención de situaciones de hipotiroidismo en el contexto del uso de amiodarona, un antiarrítmico muy comúnmente usado, y de pacientes con insuficiencia cardíaca.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDAS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Para entender cuál es la acción de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular se deben conocer sus mecanismos celulares. La T3 ejerce su acción fundamentalmente uniéndose a su receptor nuclear (TR). Esto, que se conoce como efecto genómico, resulta en la transcripción o en la inhibición de la transcripción de un determinado gen. Hay dos isoformas, α y β del receptor. TR α 1 es el receptor más abundante en el corazón. A nivel del cardiomiocito, T3 tiene un efecto genómico sobre TR α 1 que se caracteriza por el aumento o disminución de la transcripción de genes que codifican para proteínas estructurales y regulatorias. Entre los genes regulados en forma positiva se encuentran el de la cadena pesada de la miosina (α MHC), una importante proteína miofibrilar, y el de la ATPasa Ca⁺⁺ dependiente del retículo sarcoplasmático (SERCA2), proteína encargada de incorporar calcio al retículo sarcoplasmático desde el citoplasma acelerando la diástole. Por otro lado, la cadena pesada de la β miosina (β MHC) y el fosfolambán son regulados negativamente. Todas estas acciones a nivel del corazón resultan en un aumento de la contractilidad.

También existen efectos de las hormonas tiroideas denominados no genómicos o extranucleares que se desencadenan en un lapso de minutos. Están dados por la modificación de canales iónicos (sodio, potasio y calcio) y por la activación de vías de transducción de señales. Estas, a su vez, activan cascadas de quinasas que en última instancia impactan sobre la función de factores de transcripción nucleares.

Ambos tipos de acción, tanto genómica como no genómica, además de suceder en el cardiomiocito, también tienen lugar en las células del músculo liso vascular.

Las modificaciones hemodinámicas resultantes de la exposición a hormonas tiroideas incluyen: 1) disminución de la resistencia periférica, 2) aumento del retorno venoso y 3) aumento de la contractilidad cardíaca. A consecuencia de estos cambios se observa un aumento del volumen sistólico que, junto con el efecto cronotrópico característico de las hormonas tiroideas, determinan un mayor volumen minuto¹ (Brenta 2006).

RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A HIPOTIROIDISMO FRANCO

Debido a lo explicado anteriormente, no es difícil entender que en el hipotiroidismo franco la ausencia de hormonas tiroideas se manifiesta con un cuadro de contractilidad cardíaca disminuida y resistencia periférica aumentada, que también va en detrimento del funcionamiento cardíaco. A esto se sumaría un cuadro de aterosclerosis difusa, tal como ha sido objetivado en las arterias de pacientes hipotiroideos sujetos a autopsia, que explicaría la mayor proporción de eventos cardíacos en pacientes hipotiroideos comparados con sujetos eutiroideos (Brenta 2006).

Las manifestaciones cardiovasculares en el paciente hipotiroideo franco pueden abarcar desde una leve disnea de esfuerzo hasta, aunque infrecuentemente, signos claros de insuficiencia cardíaca. Si bien existe una disminución del volumen minuto, éste se ve compensado por un menor consumo de oxígeno periférico. Esto explica por qué rara vez los pacientes sin cardiopatía preexistente, entran en falla de bomba. Los hallazgos del examen físico más comunes son la bradicardia y una leve elevación de la tensión arterial con una presión de pulso pinzada. La presentación más habitual es con hipertensión, fundamentalmente diastólica, intolerancia al ejercicio y en un 30% de los casos con alteraciones del electrocardiograma (ECG). Si bien puede haber derrame pericárdico, en general no se asocia con taponamiento cardíaco (Brenta 2006).

En el hipotiroidismo franco la menor relajación del ventrículo izquierdo y el aumento de la postcarga, determinado por el aumento de la resistencia vascular periférica, son los principales factores que explicarían la disfunción diastólica del hipotiroidismo (Fig.11.1). Las alteraciones cardíacas suscitadas por el déficit de hormonas tiroideas pueden ser revertidas con el reemplazo con levotiroxina (Brenta 2006).

¹ Se define volumen minuto, o gasto cardíaco, como la cantidad de sangre bombeada cada minuto por cada ventrículo.

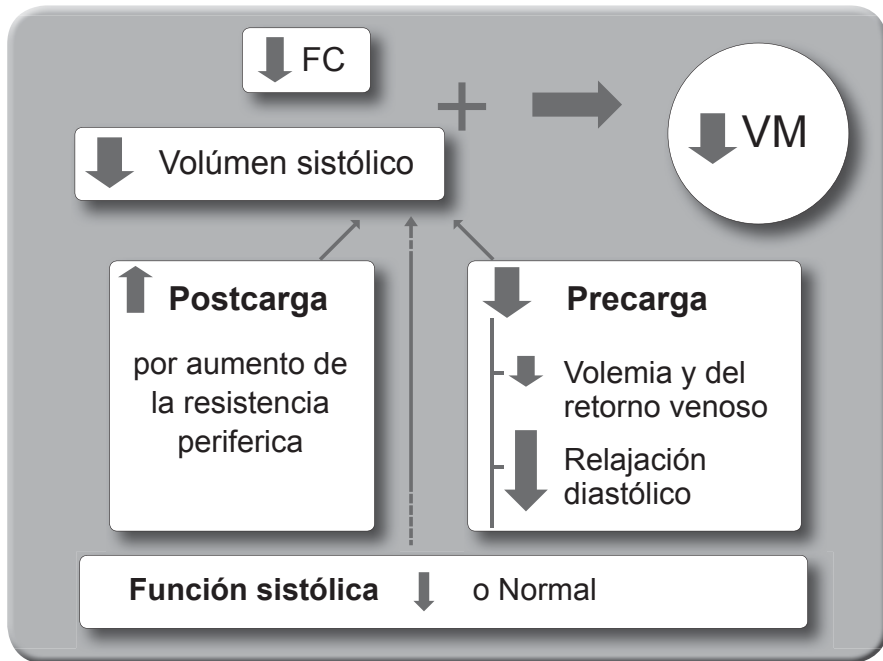


Fig. 11.1. Alteraciones cardiovasculares en el hipotiroidismo (VM: volumen minuto, FC: Frecuencia cardíaca)

RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

En hipotiroidismo subclínico también existe una menor contractilidad cardíaca fundamentalmente a expensas de una alteración de la función diastólica, observada tanto en reposo como frente al ejercicio, que se recupera luego del tratamiento con levotiroxina (Brenta et al. 2003). Además, se ha demostrado una menor capacidad aeróbica y tolerancia al ejercicio en pacientes con hipotiroidismo subclínico (Brenta 2006).

También se ha reportado disfunción endotelial, aumento de la resistencia periférica y mayor rigidez arterial, así como alteraciones lipídicas cuanti y cualitativas, alteraciones de la coagulación e insulinoresistencia (Brenta 2006, Brenta et al. 2007).

Justamente, en referencia a hipertensión arterial, recientemente se ha comunicado el resultado de un metaanálisis de siete estudios transversales en donde se muestra que el hipotiroidismo subclínico se hallaría asociado a niveles aumentados de tensión arterial. La diferencia de medias ponderada entre hipotiroideos subclínicos y eutiroideo para presión sistólica fue de 1,89 mm/Hg y de 0,75 mm/Hg para presión diastólica (Cai et al. 2011).

La asociación entre hipotiroidismo subclínico y mayor riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad, ha sido registrada con predominio en sujetos menores de 65 años y en

pacientes con comorbilidades¹. En un metaanálisis de diez estudios longitudinales, que excluyó pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica al inicio, se mostró un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 1,2 vinculado a hipotiroidismo subclínico (Ochs et al. 2008). En los estudios seleccionados de acuerdo a una edad menor a 65 años, el riesgo era mayor, de 1,51 comparado con 1,05 en los mayores de 65 años. Otro metaanálisis que incluyó más de 2.500 participantes con hipotiroidismo subclínico mostró un *odds ratio* (razón de posibilidades) en pacientes menores de 65 años de 1,57 para incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de 1,37 para mortalidad de origen cardiovascular (Razvi et al. 2008).

Pareciera, entonces, que la edad es un factor influyente para que se manifieste o no el riesgo asociado a hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, otros estudios no han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular vinculado a hipotiroidismo subclínico sea dependiente de la edad. De hecho, los resultados de un robusto metaanálisis en 55.287 individuos incluidos en once estudios de cohorte prospectivos señalan que el riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular se hallaría aumentada en hipotiroideos subclínicos independientemente de la edad de los sujetos (Rodondi et al. 2010). Si bien el riesgo estaría claramente aumentado con TSH >10 mUI/L, ya con más de 7 mUI/L se observa un aumento de mortalidad de origen cardiovascular. Curiosamente, en este metaanálisis se demostró que la edad avanzada no juega un rol protector.

El hipotiroidismo subclínico también se ha visto asociado a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Rodondi y colaboradores estudiaron 2.730 sujetos entre 70-79 años y notaron mayor tasa de eventos vinculados a insuficiencia cardíaca a partir de niveles de TSH mayores a 7 mUI/L (Rodondi et al. 2008). Recientemente, en un análisis de datos individuales que incluyó a seis cohortes prospectivas con más de 2.000 pacientes, se demostró un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes de hasta 80 años de edad (Gencer et al. 2012).

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD O RIESGO CARDIOVASCULAR PREEXISTENTE

Si bien el hipotiroidismo puede ser un factor desencadenante de enfermedad cardiovascular, cabe preguntarse cuáles serían las consecuencias del hipotiroidismo subclínico en un paciente que ya presenta de antemano una enfermedad cardiovascular. Entre los estudios que involucran pacientes con enfermedad cardiovascular figura el de Iervasi y colaboradores, en donde se incluyeron 3.121 pacientes cardiopatas. Los resultados arrojados mostraron que el hipotiroidismo leve estaría relacionado con mayor riesgo de muerte particularmente en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular de origen coronario (Iervasi et al. 2007). Recientemente, en otro estudio realizado en una población caracterizada por un mayor riesgo de enfermedad coronaria, también se ha confirmado mayor mortalidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico (Mcquade et al. 2011). Se trata del estudio PreCIS, en el que se analizó la asociación entre hipotiroidismo y cardiopatía y se observó un exceso de mortalidad ya a partir de valores de TSH mayores a 6 mUI/L tanto en mujeres como varones menores de 65 años.

1 La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la comorbilidad como la coexistencia de dos o más enfermedades en una misma persona.

En el estudio PROSPER, que incluyó sólo a pacientes mayores de 70 años con algún tipo de enfermedad cardiovascular preexistente o factor de riesgo cardiovascular conocido, aquellos con hipotiroidismo subclínico persistente con TSH >10 mUI/L (n: 38), tuvieron un incremento en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, comparado con los controles eutiroideos con un *hazard ratio* ajustado por edad y sexo de 3,01 (IC 95%, 1,12 - 8,11) (Nanchen et al. 2012).

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

Todos los cambios a nivel del sistema cardiovascular ocasionados por la falta de hormonas tiroideas pueden ser revertidos reemplazando con dosis fisiológicas de hormona tiroidea. Esta dosis debería ser calculada *a priori* sobre la base del peso, la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes presentes en el paciente hipotiroideo. En hipotiroidismo severo se calcula una dosis final de alrededor de 1,6 - 1,8 µg/kg/día y en el subclínico se debe emplear dosis más bajas de alrededor de 1 µg/kg/día de L-T4. Lógicamente no se debe iniciar el tratamiento con dosis plena sino con dosis parciales a fin de evaluar la tolerancia al mismo. El aumento de la dosis es progresivo y debe ser más lento en pacientes afeosos o con algún tipo de cardiopatía. En general, se recomienda que la terapia en ancianos y cardiopatas se inicie con 12,5 o 25 µg diarios de levotiroxina y se incremente a razón de 25 µg cada 4 a 6 semanas. En pacientes mayores, incluso es recomendable que los valores finales de TSH estén cercanos al límite superior del rango normal de TSH.

En caso de angina inestable detectada previo al tratamiento con L-T4 (levotiroxina), se recomienda tratar primero la cardiopatía isquémica. En determinadas ocasiones se plantea la posibilidad de tener que intervenir quirúrgicamente a un paciente en estado de hipotiroidismo. Si bien hay que tener en cuenta algunas posibles complicaciones perioperatorias que incluyen hipotensión, depresión respiratoria, infecciones, hipomotilidad gastrointestinal y alteraciones del sistema nervioso, la cirugía no estaría contraindicada teniendo los recaudos necesarios (Feldt-Rasmussen 2007).

Con respecto al beneficio de revertir al hipotiroidismo subclínico con levotiroxina, no hay estudios a gran escala. Sin embargo, en un reciente análisis de una base de datos del Reino Unido destinado a evaluar el impacto del tratamiento con levotiroxina en eventos cardíacos tanto fatales como no fatales, los resultados parecerían sugerir un beneficio (Razvi et al. 2012). En este estudio realizado en 3.000 individuos con TSH entre 5,01 y 10 mUI/L entre 40 y 70 años de edad se observó, luego de 8 años de seguimiento, una reducción en el riesgo de eventos vinculados a enfermedad coronaria solo en aquellos que recibieron tratamiento con levotiroxina.

Otra evidencia indirecta del beneficio del tratamiento se obtuvo luego de re-analizar los datos del estudio de Whickham (Razvi et al. 2010). Luego de 20 años de seguimiento la frecuencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la mortalidad asociada a la misma en los pacientes con hipotiroidismo subclínico entre 6 y 15 mUI/L de TSH fue mayor que en los eutiroideos, independientemente de la edad. Esta asociación, sin embargo, no lograba apreciarse si en el cálculo estadístico se incluía el tratamiento con levotiroxina, demostrando que el mismo tendría una gran influencia sobre la prevención de dichos eventos.

HIPOTIROIDISMO Y AMIODARONA

La amiodarona es una droga rica en yodo (75 mg de yodo en 200 mg de amiodarona) que posee una estructura similar a la T3 y por ende se puede unir al receptor nuclear compitiendo con la hormona tiroidea. De hecho, muchos genes regulados positivamente por T3 (como por ejemplo la cadena pesada de miosina alfa), son inhibidos en su transcripción por amiodarona. Este mecanismo, junto con un bloqueo de la entrada de las hormonas tiroideas a las células, explicarían algunos de los efectos simil-hipotiroidismo a nivel cardíaco del antiarrítmico.

Luego del iniciar la ingesta de la droga, suceden cambios en el perfil hormonal tiroideo que incluyen un aumento transitorio de TSH que suele normalizar luego de los primeros 3 meses, cuando los niveles de T4 libre aumentan. Estos últimos, en cambio, permanecen aumentados y los de T3 permanecen disminuidos, lo cual se explicaría debido a la inhibición de la monodeyodinasa hepática tipo 1 que interviene en el pasaje de T4 a T3. Dichas anomalías del laboratorio no se hallarían relacionadas con una verdadera disfunción tiroidea. En áreas yodo-suficientes, sin embargo, existe el riesgo de que se desencadene un verdadero hipotiroidismo inducido por amiodarona hasta en 20% de los casos. La gran carga de yodo de la molécula de amiodarona, junto con una dificultad por parte de la glándula de escapar al efecto de bloqueo por yodo (efecto Wolff-Chaikoff), explicarían este fenómeno. Tanto la tiroiditis crónica autoinmune como el sexo femenino son factores que predisponen al hipotiroidismo inducido por amiodarona. Generalmente, si se suspende la amiodarona en los pacientes sin tiroiditis crónica, el hipotiroidismo remite. En pacientes medicados con amiodarona es recomendable hacer una determinación basal de TSH, T4 libre, T3 y ATPO (anticuerpos antitiroperoxidasa) para evaluar función tiroidea y luego monitorizar cada 6 meses con TSH, T4 libre y T3 (Bogazzi et al. 2012).

En cuanto al tratamiento del hipotiroidismo inducido por amiodarona, a diferencia del hipertiroidismo, no es necesario suspender la droga. A pesar de no existir estudios controlados sobre tratamiento, dado que el hipotiroidismo podría agravar la insuficiencia cardíaca preexistente por la que se indicó la amiodarona, basta acompañar el tratamiento con reemplazo tiroideo con levotiroxina. Es necesario, sin embargo, evitar que la TSH esté baja e intentar mantenerla dentro del tercio superior del rango normal para edad del paciente.

INSUFICIENCIA CARDÍACA E HIPOTIROIDISMO

En la insuficiencia cardíaca, el miocardio presenta cambios en la expresión de sus genes similares a los descritos en el corazón hipotiroideo, por lo que si además se agrega un hipotiroidismo verdadero, se puede complicar aún más la evolución de la enfermedad cardíaca de base.

En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada existe una disminución de la T3 que se halla relacionada con un estado de mayor deterioro clínico. La alteración del metabolismo tiroideo fundamentalmente estaría explicada a partir de un menor pasaje de T4 a T3 por afectación de la actividad de las monodeyodinasas. Dicho fenómeno, conocido como síndrome de T3 baja, aparece también en otras enfermedades críticas. El tratamiento con T3 no estaría indicado ya que podría considerarse como un estado compensatorio a fin de ahorrar energía en una situación extrema. Sin embargo, en la

insuficiencia cardíaca el síndrome de T3 bajo es un claro indicador de mal pronóstico (Brenta et al. 2011) y existe cierta evidencia de que la corrección con T3 podría ser beneficiosa (Pingitore et al. 2008).

CONCLUSIONES

El déficit de acción de las hormonas tiroideas sobre el miocardio y la vasculatura produce modificaciones hemodinámicas y de la contractilidad miocárdica que se traducen en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. A su vez, factores proaterogénicos, desde los más tradicionales como la hipertensión arterial y la dislipidemia, hasta los que han sido descritos recientemente como la disfunción endotelial, la elevación de la homocisteína, proteína C reactiva, insulino resistencia y modificaciones de la coagulabilidad, etc., también han sido vinculados al hipotiroidismo.

En el hipotiroidismo subclínico, si bien con una expresión más atenuada, también se han observado muchos de los hallazgos mencionados para hipotiroidismo severo. De esta forma, la presencia de disfunción diastólica en etapas tempranas de hipotiroidismo, tanto en reposo como frente al ejercicio y con recuperación luego del tratamiento con L-T4 (levotiroxina), representaría uno de los rasgos salientes del déficit moderado de hormonas tiroideas.

Se ha comprobado que el reemplazo con L-T4 (levotiroxina) en pacientes hipotiroideos revierte muchos de los cambios observados a nivel cardiovascular. Cuando se trata de un paciente añoso o portador de una cardiopatía preexistente con hipotiroidismo, el reemplazo tiroideo requiere de mucha cautela.

BIBLIOGRAFÍA

BOGAZZI, Fausto, Luca TOMISTI, Luigi BARTALENA, Fabrizio AGHINI-LOMBARDI y Enio MARTINO

2012 "Amiodarone and the thyroid: a 2012 update". *Journal of Endocrinological Investigation* 35 (3): 340-348.

BRENTA, Gabriela

2006 "Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular". *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 35 (3): 164-175. Buenos Aires.

BRENTA, Gabriela, Gabriela BERG, Pablo ARIAS, Valeria ZAGO, Marta SCHNITMAN, Maria Luz MUZZIO, Isaac SINAY y Laura SCHREIER

2007 "Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T₄ treatment". *Thyroid* 17 (5): 453-460.

BRENTA, Gabriela, Luis Alberto MUTTI, Marta SCHNITMAN, Osvaldo FRETES, Alberto PERRONE y María Luisa MATUTE

2003 "Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy". *American Journal of Cardiology* 91 (11): 1327-1330.

BRENTA, Gabriela, Jorge THIERER, Marcela SUTTON, Adriana ACOSTA, Nora VAINSTEIN, Fernando BRITES, Laura BOERO, Leonardo GÓMEZ ROSSO y Stefan ANKER

- 2011 "Low plasma triiodothyronine levels in heart failure are associated with a reduced anabolic state and membrane damage". *European Journal of Endocrinology* 164 (6): 937-942.

CAI, Yunfei, Yongkui REN y Jingpu SHI

- 2011 "Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data". *Hypertension Research* 34 (10): 1098-1105.

FELDT-RASMUSSEN, Ulla

- 2007 "Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease". *Thyroid* 17 (7): 619-624.

GENCER, Baris, Tinh-Hai COLLET, Vanessa VIRGINI, Douglas C. BAUER, Jacobijn GUSSEKLOO, Anne R. CAPPOLA, David NANCHEN, Wendy P. J. den ELZEN, Philippe BALMER, Robert N. LUBEN, Massimo IACOVIELLO, Vincenzo TRIGGIANI, Jacques CORNUZ, Anne B. NEWMAN, Kay-Tee KHAW, J. Wouter JUKEMA, Rudi G. J. WESTENDORP, Eric VITTINGHOFF, Drahomir AUJESKY, Nicolas RODONDI; for the Thyroid Studies Collaboration

- 2012 "Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts". *Circulation* 126 (9): 1040-1049.

IERVASI, Giorgio, Sabrina MOLINARO, Patrizia LANDI, Maria Chiara TADDEI, Elena GALLI, Fabio MARIANI, Antonio L'ABBATE y Alessandro PINGITORE

- 2007 "Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients". *Archives of Internal Medicine* 167 (14): 1526-1532.

MCQUADE, Christine, Mario SKUGOR, Danielle M. BRENNAN, Brian HOAR, Cindy STEVENSON y Byron J. HOOGERWOLF

- 2011 "Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study". *Thyroid* 21 (8): 837-843.

NANCHEN, David, Jacobijn GUSSEKLOO, Rudi G. J. WESTENDORP, David J. STOTT, J. Wouter JUKEMA, Stella TROMPET, Ian FORD, Paul WELSH, Naveed SATTAR, Peter W. MACFARLANE, Simon P. MOOIJAAART, Nicolas RODONDI, Anton J. M. de CRAEN, on behalf of the PROSPER Group

- 2012 "Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (3): 852-861.

OCHS, Nicolas, Reto AUER, Douglas C. BAUER, David NANCHEN, Jacobijn GUSSEKLOO, Jacques CORNUZ y Nicolas RODONDI

- 2008 "Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality". *Annals of Internal Medicine* 148 (11): 832-845.

PINGITORE, Alessandro, Elena GALLI, Andrea BARISON, Annalisa IERVASI, Maria SCARLATTINI, Daniele NUCCI, Antonio L'ABBATE, Rita MARIOTTI y Giorgio IERVASI

2008 "Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93 (4): 1351-1358.

RAZVI, Salman, Abdul SHAKOOR, Mark P. VANDERPUMP, Jolanta U. WEAVER y Simon H. S. PEARCE

2008 "The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93 (8): 2998-3007.

RAZVI, Salman, Jolanta U. WEAVER, Timothy J. BUTLER y Simon H. S. PEARCE

2012 "Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality". *Archives of Internal Medicine* 172 (10): 811-817.

RAZVI, Salman, Jolanta U. WEAVER, Mark P. VANDERPUMP y Simon H. S. PEARCE

2010 "The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham Survey cohort" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (4): 1734-1740.

RODONDI, Nicolas, Douglas C. BAUER, Anne R. CAPPOLA, Jacques CORNUZ, John ROBBINS, Linda P. FRIED, Paul W. LADENSON, Eric VITTINGHOFF, John S. GOTTDIENER y Anne B. NEWMAN

2008 "Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study". *Journal of the American College of Cardiology* 52 (14): 1152-1159.

RODONDI, Nicolas, Wendy P. J. den ELZEN, Douglas C. BAUER, Anne R. CAPPOLA, Salman RAZVI, John P. WALSH, Bjørn O. ÅSVOLD, Giorgio IERVASI, Misa IMAIZUMI, Tinh-Hai COLLET, Alexandra BREMNER, Patrick MAISONNEUVE, José A. SGARBI, Kay-Tee KHAW, Mark P. J. VANDERPUMP, Anne B. NEWMAN, Jacques CORNUZ, Jayne A. FRANKLYN, Rudi G. J. WESTENDORP, Eric VITTINGHOFF, Jacobijn GUSSEKLOO; for the Thyroid Studies Collaboration

2010 "Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality". *Journal of the American Medical Association* 304 (12): 1365-1374.

HIPOTIROIDISMO EN EL ANCIANO

Dr. César Delgado Butrón y

Dr. César Delgado Torres

La múltiple sinonimia de la ancianidad (tercera edad, senectud, vejez, decrepitud, longevidad), corre paralela con la gran variedad de cambios ineluctables que ocurren en esta etapa final de la vida en la mayoría de personas, así como en todos los tejidos y órganos del cuerpo humano. Stan y Morris (2005) describen al envejecimiento como un cambio irreversible, programado genéticamente, de progreso lento que compromete pérdida de células y eventos de reemplazo y adaptación a ellos. En tal contexto, el hipotiroidismo en el anciano puede influir en el proceso de envejecimiento y, recíprocamente, la edad avanzada puede influir en la progresión de la enfermedad.

CAMBIOS EN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO CON LA EDAD

Explorando los cambios en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo en sujetos sanos de edad avanzada, se observan resultados conflictivos en los niveles de T3, T4 y TSH, así como también en la respuesta de TSH al estímulo de TRH, los cuales se reportan como normales, disminuidos o incrementados (Mariotti et al. 1993). Existen muchos estudios multirraciales al respecto. En uno de ellos, sólo la T4L varió inversamente con la edad y sólo en varones; asimismo en varones sanos nativos de la India, se encontró niveles de T3 y TSH más bajos, mientras que el nivel de T4 significativamente más alto en mayores de 60 años en comparación con jóvenes. La relación T3/T4L estuvo progresivamente disminuida con la ancianidad, en tanto que la T3 reversa incrementada, lo que revela una actividad disminuida de la enzima de yodinasas (5'DI) periférica. Esta disminución podría explicarse por una declinación de selenio en la ancianidad, ya que la 5'DI contiene selenio; así, el suplemento de este elemento corrige el nivel de la enzima, aumenta su actividad y la relación T3/T4L en los pacientes ancianos (Ravaglia et al. 1999).

Otro hallazgo es la menor respuesta de TSH a la estimulación de TRH en personas de la senectud que podría deberse al incremento de la producción o sensibilidad a la dopamina en el cerebro (Greenspan et al. 1991). Por consiguiente, la interpretación de los test de función tiroidea en el anciano son complicados, a causa de la dificultad en diferenciar los cambios asociados a la edad, de las alteraciones secundarias a la enfermedad no tiroidea crónica o aguda.

EPIDEMIOLOGÍA

El hipotiroidismo se incrementa progresivamente con la edad, por tanto resulta común en ancianos, particularmente en mujeres. La prevalencia de hipotiroidismo en el anciano es variable, dependiendo del tipo de población estudiada, de los criterios de diagnóstico, del género, raza, del contenido de yodo en la dieta, entre otros factores. En un estudio comunitario reciente se encontró que el 14% de sujetos viejos tuvieron niveles de TSH por arriba de los límites superiores normales. En un *screening* en más de 25.000 personas en Denver (Colorado) se observó que el 10-16% de varones y 16-21% de mujeres, en grupos de 65-74 y ≥ 75 años de edad, respectivamente, mostraron concentraciones de TSH mayores del límite referencial. En sujetos viejos que viven en regiones de baja ingesta de yodo, sólo el 1% fue diagnosticado de hipotiroidismo, mientras que aquellos que viven en regiones abundantes en yodo presentan tasas seis veces más altas (Kim 2011).

ETIOLOGÍA

El 98% de hipotiroidismo en la vejez corresponde a la forma primaria y sólo el 2% a hipotiroidismo secundario. El hipotiroidismo primario –glándula tiroidea incapaz de responder a TSH– clínicamente aparece como una condición evidente o subclínica. Ambas condiciones tienen una elevada prevalencia en pacientes ancianos. La causa más común es la tiroiditis autoinmune (Hashimoto) y un marcador de su presencia está dado por la positividad de los anticuerpos antimicrosomales tiroideos (anti TPO o antiperoxidasa). Otras causas comunes, en orden de frecuencia, son las iatrogénicas y las inducidas por drogas (tabla 12.a) (Elston y Conaglen 2005). En estas últimas el uso de drogas antitiroideas, como tiamazol y propiltiouracilo, en el tratamiento del hipertiroidismo, sin un adecuado monitoreo de la titulación conduce a hipotiroidismo. El hipotiroidismo secundario es una condición muy rara y resulta de lesiones del hipotálamo-hipófisis y generalmente asociado a otras deficiencias de hormonas tróficas

Tabla 12.a
Causas de Hipotiroidismo en el Anciano

Autoinmune

Tiroiditis Autoinmune (Hashimoto)

Anticuerpos Anti receptor de TSH

Iatrogénica

Tiroidectomía

Tratamiento con I^{131}

Inducida por drogas

Amiodarona, Litio

Drogas Antitiroideas

Interferón

Interleukina 2

Hipotiroidismo transitorio

Recuperación de Tiroiditis Subaguda

Tabla 12.a Causas de hipotiroidismo en el anciano.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL HIPOTIROIDISMO EN EL ANCIANO

La sintomatología en el hipotiroidismo de la vejez está supeditada a la severidad y a la rapidez del desarrollo de la enfermedad. Sin embargo es necesario tener en cuenta que la sintomatología clásica es menos evidente y específica que la que presentan pacientes jóvenes, en razón a las molestias de comorbilidad comunes y propias de la edad que acompañan a la senectud. Así, los hipotiroideos de la tercera edad pueden tener menos ganancia de peso, intolerancia al frío, parestesias y calambres musculares. Síntomas neurológicos y psiquiátricos dominan en estos pacientes, como disgeusia, hipogeusia, hipoacusia, ataxia, depresión, delirio y demencia (Kim 2011), aunque la terapia tiroidea no siempre libera estos trastornos.

Entre los signos clínicos se incluyen: bradicardia, hipertensión diastólica, palidez, ronquera, disartria, reflejos osteotendinosos retardados, cambios en el estado mental, alteraciones cardiometabólicas como la enfermedad cardíaca isquémica, efusión pericárdica y dislipidemia, al igual que apnea del sueño y anemia, pero rara vez presentan bocio (Mokshagundam y Barzel 1993).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico, como se advirtió anteriormente, no es fácil, particularmente cuando se trata de pacientes con una presentación moderada, con síntomas inespecíficos y que pueden ser atribuidos a comorbilidades o al proceso de envejecimiento mismo (Bensensor et al. 2012).

Hipotiroidismo, depresión y anemia comparten síntomas comunes y no específicos; y cada una de estas patologías por separado se presenta comúnmente en ancianos. Por lo tanto, es poco probable confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo en pacientes octogenarios sólo por el cuadro clínico sin recurrir a las determinaciones de TSH y hormonas tiroideas (Bensensor et al. 2012). Para salvar el impedimento de hacer diagnóstico clínico, algunas instituciones médicas han recomendado, y otras no, la aplicación de guías de *screening* después de cierta edad. Al respecto, en 2004, la *American Thyroid Association*, *American Association of Clinical Endocrinologists* y la *Endocrine Society*, patrocinaron un panel independiente que se pronunció contra el *screening* de hipotiroidismo en la edad avanzada (Surks et al. 2004).

El diagnóstico de hipotiroidismo primario evidente en ancianos requiere la confirmación principalmente de TSH elevada, determinada por un método de alta sensibilidad como la inmunoquimioluminiscencia. Los valores de referencia en adultos jóvenes pueden ser empleados, no obstante que la NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) ha establecido que los niveles de TSH medios parecen incrementarse con la edad avanzada. Debe complementarse la evaluación tiroidea con el dosaje de T4L. Para el diagnóstico de hipotiroidismo secundario (central) el nivel de TSH no siempre es de ayuda, puede ser bajo, normal o ligeramente elevado, en cambio el nivel de T4L es bajo y puede servir como un indicador de mayor seguridad de diagnóstico (Elston y Conaglen 2005).

En los pacientes hospitalizados por diversas enfermedades, hay que tener en mente el síndrome del eutiroideo enfermo (SEE)¹, especialmente en pacientes ancianos, saber valorar cómo enfermedades no tiroideas pueden producir cambios en los niveles de hormonas tiroideas y de TSH; la magnitud del cambio varía según la severidad de la enfermedad subyacente y el momento en que se hace la determinación de la función tiroidea dentro del curso de ésta (Adler y Wartofsky 2007). Se ha informado que en pacientes eutiroideos, con enfermedades severas o procedimientos prolongados, los niveles de TSH pueden declinar por debajo de los límites inferiores del rango de referencia de normalidad; puede, también, acompañarse con una declinación de los niveles de T4 y T3, cambios más pronunciados en pacientes ancianos. En la recuperación de las enfermedades no tiroideas el nivel de TSH puede transitoriamente elevarse por arriba de los límites superiores del rango de normalidad; si este cambio precede a los incrementos posteriores que se dan en los niveles de T3 y T4, el perfil tiroideo simula a un hipotiroidismo primario (Langton y Brent 2002). Por lo anterior, antes de concluir en el diagnóstico de hipotiroidismo primario o secundario evidente, es imprescindible descartar los cambios que aparecen en otras comorbilidades no tiroideas.

Teniendo en cuenta que la principal causa de hipotiroidismo primario es la tiroiditis autoinmune, es entendible que la medida de anticuerpos antitiroideos (microsomales) puede ser de ayuda en el diagnóstico. Sin embargo, la presencia o ausencia de estos anticuerpos no es un indicador absoluto de la probabilidad de desarrollo de hipotiroidismo primario en ancianos. Un estudio que midió los niveles de TSH y anticuerpos antimicrosomales en ancianos sanos, mostró que títulos positivos fueron detectados en sólo 67% de sujetos con niveles de TSH >10,0 mUI/L y 18% de sujetos con niveles de TSH normales (Kim 2011).

TRATAMIENTO

El paciente anciano con hipotiroidismo evidente será sometido a tratamiento con levotiroxina sódica sintética (tiroxina) por vía oral, teniendo especial cuidado en iniciar con dosis mucho más bajas que las prescritas en pacientes jóvenes. Se recomienda comenzar con 0,25 a 0,5 microgramos/kg/día, como dosis de reemplazo total diaria, de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Esta precaución en la dosis evitaría que los efectos cardioestimulatorios de la hormona sean exagerados y generen complicaciones cardiovasculares y potencial riesgo de muerte, especialmente en aquellos con patologías subyacentes. La tiroxina debe administrarse una vez al día, apartada de otras medicaciones y en ayunas. La vida media del fármaco es aproximadamente de 6 días en gente joven y de 9 días en la séptima década de la vida. Los niveles estables de la tiroxina se alcanzan entre 4 y 6 semanas de iniciada la terapia o después de un cambio de dosis. Por tal motivo, una vez que se logre la tolerancia cardiovascular con la dosis de inicio, se incrementa gradualmente la dosis diaria por 12,5 - 25,0 microgramos cada 4 a 6 semanas, hasta que el reemplazo adecuado sea confirmado por la determinación sérica de TSH (Kim 2011).

Aunque algunos sostienen que no hay diferencia con respecto a la dosis entre pacientes jóvenes y ancianos (Devdhar et al. 2011), la experiencia acumulada en el manejo de pacientes hipotiroideos ancianos revela que dosis inapropiadas de tiroxina pueden

1 El término "síndrome del eutiroideo enfermo" (SEE) se ha utilizado para designar el patrón de cambios en las hormonas del eje hipófisis-tiroides que ocurre en pacientes con enfermedades ajenas a la glándula tiroides. Se presenta en pacientes con ayuno, sepsis, operaciones quirúrgicas, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedades autoinmunes, insuficiencia hepática, trasplante de médula ósea y prácticamente en cualquier enfermedad general moderada o grave.

originar complicaciones cardiovasculares, como isquemia de miocardio y arritmias, especialmente fibrilación auricular (Fazio et al. 2004).

El uso de triyodotironina sola o en combinación con tiroxina en espera de beneficios potenciales, no han sido respaldados por los resultados de diversos estudios que no han demostrado una evidencia convincente para su uso. Clyde y colaboradores (2003) compararon el tratamiento combinado de levotiroxina más liotironina con levotiroxina sola en hipotiroidismo primario evidente y no encontraron cambios beneficiosos en el peso corporal, síntomas de hipotiroidismo, medidas estándar del rendimiento cognitivo, niveles de lípidos séricos, del tratamiento combinado sobre el de levotiroxina sola.

En pacientes hipotiroideos ancianos con antecedente de enfermedad cardiovascular como enfermedad cardíaca isquémica, se debe maximizar el cuidado en la elección de la dosis de inicio de reemplazo de hormona tiroidea, así como la titulación de incremento de la dosis, para evitar la exacerbación de la patología de base o aparición de otras complicaciones. Podría emplearse una dosis de inicio tan baja como 25 microgramos en días alternados, luego incrementar de la manera referida anteriormente. Este procedimiento ofrece la oportunidad de retirar la medicación lo más rápidamente si así fuese necesario.

La meta terapéutica en el hipotiroidismo en ancianos es igual que en los jóvenes y consiste en lograr una TSH dentro del rango de normalidad, ya que se admite que los niveles de TSH son más sensibles a finas titulaciones de la dosis de tiroxina que los niveles de T3 y T4 libres. Una vez logrado el estado eutiroideo, el monitoreo debe hacerse cada 4 a 6 semanas, midiendo TSH antes de proceder al cambio de dosis. Para algunos pacientes que necesitan un pequeño incremento en la dosis, esto puede a menudo

lograrse fácilmente, adicionando 50 a 100 microgramos a su dosis habitual una o dos veces por semana; por ejemplo, 50 microgramos de lunes a sábado (dosis habitual) y 100 microgramos el domingo (Elston y Conaglen 2005).

Tabla 12.b Factores que influyen en los requerimientos de Tiroxina

Asociación disminuida

Antiácidos

Suplementos de Hierro y Calcio

Colestiramina y Colestipol

Sucralfato

Raloxifeno

Mala absorción secundaria a patología del intestino delgado

Requerimiento Incrementado

Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina

Amiodarona, Rifampicina, Estrógenos

Requerimiento Disminuido

Senectud,

Andrógenos

Pérdida de Masa Corporal Magra

Para aquellos pacientes que tienen dificultad de cumplir con la administración diaria de tiroxina se ha recomendado otros regímenes, como la toma de medicación una o dos veces por semana de la dosis diaria acumulada, obteniéndose resultados terapéuticos similares, sin evidencia de precipitar tirotoxicosis.

La actividad de la tiroxina en el anciano puede ser influenciada por una variedad de factores que modifican los requerimientos de la hormona, entre ellos, medicaciones que reciben por otras comorbilidades (tabla 12.b) (Elston y Conaglen 2005).

Tabla 12.b

Factores que influyen en los requerimientos de tiroxina

Pacientes ancianos con sobredosis de tiroxina pueden sufrir de tirotoxicosis iatrogénica, fibrilación auricular, taquiarritmia y pérdida de densidad mineral ósea.

En los pacientes con hipotiroidismo secundario debido a patología hipotalámica o hipofisaria y asociada a insuficiencia suprarrenal, es mandatorio iniciar el tratamiento de reemplazo con corticoides previamente a la administración de tiroxina.

Merece resaltar que el hipotiroidismo subclínico en el anciano (ver contribución del Dr. Valdivia, en esta publicación), que se caracteriza por TSH elevado y hormonas tiroideas libres normales, es tan común como el hipotiroidismo evidente, en mujeres y varones. El hallazgo positivo de anticuerpos antimicrosomales en estos pacientes implica un riesgo incrementado de desarrollar hipotiroidismo evidente. En la actualidad persiste la interrogante: ¿El hipotiroidismo subclínico, como tal, debería ser tratado en pacientes ancianos? La respuesta, hoy por hoy, es controversial, pero, en lo que parece haber consenso general es considerar el inicio del tratamiento con tiroxina si la TSH es >10 mUI/L, ya sea que el paciente tenga síntomas o no, excepto en pacientes mayores de 85 años, los que no deben ser tratados, ya que podría causarse más daño que beneficio (Meneilly 2005).

BIBLIOGRAFÍA

ADLER, Suzanne Myers y Leonard WARTOFSKY

2007 "The nonthyroidal illness syndrome". *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 36 (3): 657-672.

BENSENOR, Isabela M., Rodrigo D. OLMOS y Paulo A. LOTUFO

2012 "Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management". *Clinical Interventions in Aging* 7: 97-111.

CLYDE, Patrick W., Amir E. HARARI, Eric J. GETKA y K. M. Mohamed SHAKIR

2003 "Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial". *Journal of the American Medical Association* 290 (22): 2952-2958.

DEVDHAR, Madhuri, Rebecca DROOGER, Marieta PEHLIVANOVA, Gurdeep SINGH y Jacqueline JONKLAAS

2011 "Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age". *Thyroid* 21 (8): 821-827.

ELSTON, Marianne S. y John V. CONAGLEN

2005 "Hypothyroidism and the elderly". *New Zealand Family Physician* 32 (4): 270-274.

FAZIO, Serafino, Emiliano A. PALMIERI, Gaetano LOMBARDI y Bernadette BIONDI

2004 "Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system". *Recent Progress in Hormone Research* 59 (1): 31-50.

GREENSPAN, Susan L., David SPARROW y John Wallis ROWE

- 1991 "Dopaminergic regulation of gonadotropin and thyrotropin hormone secretion is altered with age". *Hormone Research* 36 (1-2): 41-46.
- KIM, Matthew I.
 2011 "Hypothyroidism in the elderly". En: *The endocrine source* (endotext.com), Sección Endocrinology of aging, Jerome Hershman, editor. Última revisión: enero 2011. Disponible en línea: <http://www.endotext.org/aging/aging9/agingframe9.htm>
- LANGTON, Joanne E. y Gregory A. BRENT
 2002 "Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients". *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 31 (1): 159-172.
- MARIOTTI, S., G. BARBESINO, P. CATUREGLI, L. BARTALENA, P. SANSONI, F. FAGNONI, D. MONTI, U. FAGIOLO, C. FRANCESCHI y A. PINCHERA
 1993 "Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 77 (5): 1130-1334.
- MENEILLY, Graydon S.
 2005 "Should subclinical hypothyroidism in elderly patients be treated?" *Canadian Medical Association Journal* 172 (5): 633.
- MOKSHAGUNDAM, SriPrakash L. y Uriel S. BARZEL
 1993 "Thyroid disease in the elderly". *Journal of the American Geriatrics Society* 41 (12): 1361-1369.
- RAVAGLIA, G. P. FORTI, F. MAIOLI, B. NESI, C. VETTORI y G. CAVALLI
 1999 "Blood selenium levels and thyroid function in subjects aged 80 years and over". *Journal of Endocrinological Investigation* 22 (10 Suppl): 47-48.
- STAN, Marius y John C. MORRIS
 2005 "Thyrotropin-axis adaptation in aging and chronic disease". *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 34 (4): 973-992.
- SURKS, Martin I., Eduardo ORTIZ, Gilbert H. DANIELS, Clark T. SAWIN, Nananda F. COL, Rhoda H. COBIN, Jayne A. FRANKLYN, Jerome M. HERSHMAN, Kenneth D. BURMAN, Margo A. DENKE, Colum GORMAN, Richard S. COOPER y Neil J. WEISSMAN
 2004 "Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management". *Journal of the American Medical Association* 291 (2): 228-238.

DIABETES MELLITUS 2 E HIPOTIROIDISMO

Dra. Gabriela Brenta

INTRODUCCIÓN

La relación entre la diabetes y el hipotiroidismo es bidireccional. Por un lado la diabetes suele perturbar la función y estructura tiroidea y a su vez las hormonas tiroideas pueden modificar el metabolismo de los hidratos de carbono.

En este capítulo se analizarán distintos aspectos de esta relación bidireccional.

¿CÓMO REGULA LA TIROIDES AL METABOLISMO HIDROCARBONADO?

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo hidrocabonado se ejercen a distintos niveles: aumento de la absorción intestinal, la salida hepática y la captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos. En resumen, las hormonas tiroideas tendrían un efecto antagonista al de la insulina a nivel hepático, ya que la gluconeogénesis y la glucogenólisis se hallan estimuladas. En cambio, a nivel periférico, la actividad sería sinérgica con la insulina sobre todo al aumentar la expresión de genes tales como GLUT-4 que favorecen el transporte de insulina hacia dentro de la célula. Con respecto a la regulación de la secreción pancreática, se ha propuesto que la T3 independientemente de los valores de glucemia plasmáticos tendría algún rol aumentando la liberación de insulina (Brenta 2011a) (figura 13.1).

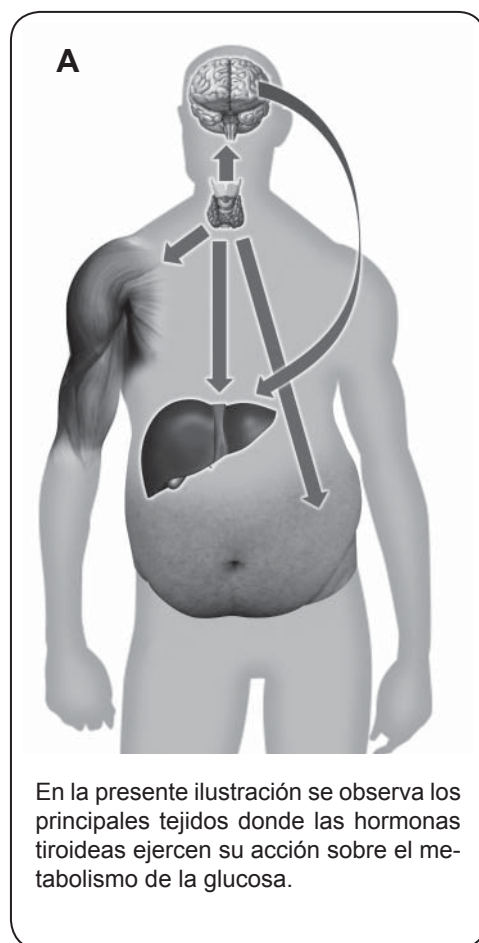
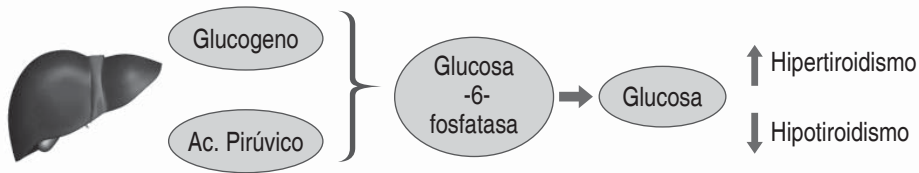


Fig. 13.1.A. Efectos regulatorios de las hormonas tiroideas en el metabolismo de la glucosa (adaptado de Brenta 2011a)

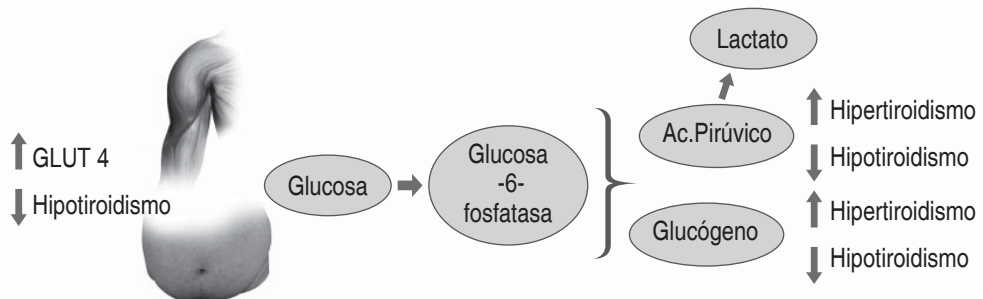
Fig. 13.1.B

Hígado: Las Hormonas Tiroideas tienen acción antagónica a la insulina incrementando la glucogenólisis y la gluconeogénesis.



Las hormonas tiroideas ejercen efectos directos e indirectos (núcleo hipotalámico paraventricular) sobre el hígado. El principal resultado es el incremento en la salida de glucosa. En el hipertiroidismo se exagera éste fenómeno conduciendo a resistencia a la insulina hepática, mientras que en el hipotiroidismo está relacionado a la disminución de la salida de glucosa hepática.

Tejidos Periféricos: Las Hormonas Tiroideas tienen efecto agonista de la insulina. incrementan el transporte y la utilización de la glucosa.



En los tejidos periféricos principalmente músculo y tejidos adiposo, el transporte y la utilización de glucosa son promovidos por las hormonas tiroideas. Mientras que en el hipotiroidismo ambos efectos están reducidos, en el hipertiroidismo, la resistencia a la insulina puede también estar presente con un incremento preferencial en la glicólisis y en la formación de lactato relacionado a la síntesis de glucógeno.

¿CÓMO AFECTA EL HIPOTIROIDISMO AL METABOLISMO HIDROCARBONADO?

De acuerdo a lo explicado anteriormente, la ausencia de T3 en el hipotiroidismo debería reducir la captación de glucosa por los tejidos y, por ende, los niveles de glucosa plasmática deberían aumentar. Sin embargo, esto no sucede porque también estaría reducida la salida hepática de glucosa.

A nivel clínico se ha demostrado que pacientes con hipotiroidismo clínico presentan un estado de insulino resistencia (Brenta et al. 2009). Esto fue demostrado por medio de diferentes técnicas como el clampeo euglicémico hiperinsulinémico, la prueba de tolerancia a la insulina y la captación de glucosa en músculo y tejido adiposo. Una posible explicación a la insulino resistencia periférica hallada en pacientes con hipotiroidismo radica en una menor expresión de GLUT-4, el transportador de glucosa regulado por T3, en las células de músculo y tejido grasa. Por otro lado, también la insulino resistencia ha-

llada podría ser atribuible a una menor irrigación de los tejidos, vinculada a la disfunción endotelial propia del hipotiroidismo. A este mecanismo se sumaría el aumento de ácidos grasos libres inductores de insulino resistencia descritos en pacientes con hipotiroidismo (Brenta et al. 2009).

Con respecto a insulino resistencia e hipotiroidismo subclínico, existen algunos estudios que han señalado valores de HOMA-IR¹ y de insulinemia aumentados con respecto a sujetos control, aunque esto no ha sido demostrado en la totalidad de los estudios (Maratou et al. 2009). Asimismo, se ha registrado que las mujeres que presentan un hipotiroidismo subclínico durante el embarazo podrían estar expuestas a un mayor riesgo de diabetes gestacional (Tudela et al. 2012).

¿CÓMO AFECTA LA DIABETES A LA TIROIDES?

En pacientes diabéticos descompensados, se ha descrito una alteración transitoria de la función tiroidea conocida como síndrome de T3 baja o del enfermo eutiroideo. Durante dicho estado, caracterizado por niveles séricos de T3 baja, eventual T4 y TSH baja, no es aconsejable evaluar la función tiroidea hasta que los pacientes tengan un control metabólico aceptable (Tahirović et al. 1991).

Otro escenario diferente, en donde la diabetes puede afectar a la tiroides, se refiere no ya a la función, sino a la anatomía tiroidea. La insulina tiene una acción predominantemente proliferativa sobre el parénquima glandular tiroideo, que al convertirse en un estímulo crónico y sostenido en el tiempo como ocurre en estados de insulino resistencia, contribuye al desarrollo de bocio, además de un incremento significativo de la incidencia de nódulos tiroideos. De esta forma, la insulino resistencia podría favorecer la aparición de nódulos malignos. Rezzónico y colaboradores fueron pioneros en demostrar esta asociación observando niveles más elevados de insulino resistencia en pacientes con bocio nodular (Rezzónico et al. 2008), así como una mayor proporción de mujeres con insulino resistencia en un grupo con cáncer de tiroides comparado con un grupo control (Rezzónico et al. 2009).

Recientemente, en el *National Institute of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study* se analizó el antecedente de diabetes en relación a riesgo de cáncer de tiroides y su variación de acuerdo a tipo histológico, en una cohorte prospectiva de 295.992 hombres y 200.556 mujeres, edad 50-71 años, reclutados entre 1995-1996 con un seguimiento a 10 años, se halló 9% de diabetes mellitus (7% mujeres, 10% varones) y 585 cánceres de tiroides (336 en mujeres y 252 en varones), incluyendo 412 papilares y 113 foliculares. En este estudio se confirmó una mayor asociación entre cáncer de tiroides y diabetes en mujeres con un HOMA-IR: 1,46, 95% CI: 1,01 - 2,10 (Aschebrook-Kilfoy et al. 2011).

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES DIABÉTICOS?

Aproximadamente 10% de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) suelen desarrollar tiroiditis crónica, lo que favorece el desarrollo de hipotiroidismo subclínico. La prevalencia de enfermedad autoinmune tiroidea es aún mayor, de hasta 30%, en el sexo femenino. La explicación de dicha asociación yace en que ambas patologías resultan de un ataque autoinmune órgano-específico mediado por linfocitos T a glándulas endocrinas. Si bien la proporción de anticuerpos antitiroideos (TPOAb y/o TgAb) detectados en

1 El método HOMA-IR es un modelo matemático que sirve para cuantificar la resistencia a la insulina de una persona, de acuerdo a los niveles séricos basales de glucosa e insulina.

la población general ha sido de alrededor de 12,5%, en niños con DBT1 este valor se incrementa a 20%. Es recomendable, por ende, estudiar a todos los niños con DBT1 en forma regular para descartar patología tiroidea midiéndose TSH y anticuerpos antitiroideos. En mujeres DBT1 durante la gestación, la prevalencia de tiroiditis posparto es tres veces mayor que en la población general, por lo que se recomienda en el puerperio chequear TSH a los 3 y 6 meses. En línea general, todos los pacientes con DBT1 deberían ser evaluados con una medición a intervalos regulares de TSH ultrasensible y seguidos para la detección de bocio (Brenta 2010).

En cuanto a DBT2, si bien en adultos la prevalencia de enfermedad tiroidea ha sido registrada similar o levemente mayor a la de la población general, sigue siendo útil la búsqueda del hipotiroidismo para evitar una sumatoria de riesgo para el paciente (Brenta 2010).

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL HIPOTIROIDISMO?

Dado que tanto el síndrome metabólico como el hipotiroidismo comparten la agregación de componentes tales como insulino resistencia, hipertensión, dislipemia y obesidad, es lícito formular hipótesis de una relación entre ambas entidades. Se ha descrito una mayor proporción de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico y además, se ha demostrado que esta asociación “síndrome metabólico e hipotiroidismo” se podría extender dentro del rango de TSH normal. Diferentes estudios transversales, tanto en población general como en mujeres postmenopáusicas, mostraron una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con TSH normales-altas, así como una asociación entre los distintos componentes del síndrome metabólico y la TSH o la T4 libre dentro del rango normal (Brenta 2011b). En el único estudio prospectivo a la fecha realizado en 3075 sujetos seguidos por 6 años, se confirmó una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y también se demostró la asociación entre niveles más elevados de TSH y síndrome metabólico dentro del rango de TSH considerado eutiroideo (Waring et al. 2012).

¿CUÁL ES EL IMPACTO CLÍNICO DEL HIPOTIROIDISMO EN LOS DIABÉTICOS?

Los pacientes con DBT2 estarían expuestos a mayores complicaciones microvasculares (retino y nefropatía) en presencia de hipotiroidismo subclínico comparado con sujetos con DBT2 eutiroideos. También se ha publicado que a 4 años de seguimiento habría un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en dichos pacientes (Brenta 2011b). Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio en 113 pacientes con insuficiencia renal crónica e hipotiroidismo subclínico, demostrando el beneficio del tratamiento con levotiroxina sobre el deterioro de la función renal luego de 24 meses de tratamiento (Shin et al. 2013). Por otro lado, en un estudio en el que se comparó la mortalidad entre diabéticos con y sin hipotiroidismo subclínico, se observó una menor mortalidad en estos últimos (Sathyapalan et al. 2010). Cabe aclarar que la población seleccionada era de edad avanzada y que en el grupo de hipotiroideos había una proporción significativamente mayor de mujeres que en general tienen mayor supervivencia que el varón.

¿CÓMO SE DEBEN TRATAR A LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON TRASTORNOS TIROIDEOS?

No cabe duda que el tratamiento es obligatorio en todos los pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico con TSH >10 mUI/L. Sin embargo, en patología subclínica con TSH <10 mUI/L el consenso es intentar individualizar el tratamiento de acuerdo a las características presentadas por cada paciente. En un estudio realizado en sujetos intolerantes a la glucosa con hipotiroidismo subclínico se observó que, comparado con sujetos eutiroides, la reversión de la insulino resistencia frente a un estímulo de ejercicio y dieta programada era significativamente menor (Amati et al. 2009). Dado que los pacientes con DBT o con síndrome metabólico están expuestos a un mayor riesgo cardiovascular, es lícito evaluar el hipotiroidismo subclínico y, de hallarlo, iniciar tratamiento de reemplazo con levotiroxina con la finalidad de atenuar dicho riesgo.

En pacientes hipotiroideos que usan metformina, una de las drogas más habituales en el tratamiento de la diabetes, se ha observado que los niveles de TSH disminuyen sin por eso afectarse los valores de las hormonas periféricas. Todavía no se conoce cuál sería el mecanismo que explica este fenómeno, ni su potencial terapéutico en pacientes con cáncer de tiroides en quienes se desea tener la TSH suprimida (Brenta 2011b). Por otro lado, la metformina se ha relacionado como un posible agente citoreductor de los tumores tiroideos. Esto se observó en pacientes tratados con metformina y con levotiroxina en quienes se redujo la cantidad de nódulos tiroideos (Rezzónico et al. 2011). Si bien el tratamiento con metformina podría prevenir el crecimiento de los tumores tiroideos, no se han realizado aún estudios a gran escala que lo demuestre.

BIBLIOGRAFÍA

AMATI, Francesca, John J. DUBÉ, Maja STEFANOVIC-RACIC, Frederico G. TOLEDO y Bret H. GOODPASTER

2009 "Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism". *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41 (2): 265-269.

ASCHEBROOK-KILFOY, Briseis, Mona M. SABRA, Alina BRENNER, Steven C. MOORE, Mary H. Elaine RON, Arthur SCHATZKIN, Albert HOLLENBECK y Mary H. WARD

2011 "Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study". *Thyroid* 21 (9): 957-963.

BRENTA, Gabriela

2010 "Diabetes and thyroid disorders". *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 10 (4): 172-177.

2011a "Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?" *Journal of Thyroid Research* 2011, artículo 152850, 9 pp.

2011b "A view of diabetes from the thyroid corner". *Thyroid International* 3/2011. Darmstadt, Alemania, Merck KGaA,

BRENTA, Gabriela, Francesco S. CELI, Mario PISAREV, Marta SCHNITMAN, Isaac SINAY y Pablo ARIAS

2009 "Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance". *Thyroid* 19 (6): 665-669.

MARATOU, Eirini, Dimitrios J. HADJIDAKIS, Anastasios KOLLIAS, Katerina TSEGKA, Melpomeni PEPPA, Maria ALEVIZAKI, P. MITROU, V, LAMBADIARI, Eleni BOUTATI, Danuel NIKZAS, Nikolaos TOUNTAS, Theofanis ECONOMOPOULOS, Sotirios A. RAPTIS y George DIMITRIADIS

2009 "Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism". *European Journal of Endocrinology* 160 (5): 785-790.

REZZÓNICO, Jorge N., Mariana REZZÓNICO, Eduardo PUSIOL, Fabián PITOIA y Hugo NIEPOMNISZCZE

2008 "Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome". *Thyroid* 18 (4): 461-464

2009 "Increased prevalence of insulin-resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma". *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 7 (4): 375-380.

2011 "Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance". *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 9 (1): 69-75.

SATHYAPALAN, Thozhukat, Alireza M. MANUCHEHRI, Alan S. RIGBY y Stephen L. ATKIN

2010 "Subclinical hypothyroidism is associated with reduced all cause mortality in patients with type 2 diabetes". *Diabetes Care* 33 (3): e37.

SHIN, Dong Ho, Mi Jung LEE, Hye Sun LEE, Hyung Jung OH, Kwang Il KO, Chan Ho KIM, Fa Mee DOH, Hyang Mo KOO, Hyoung Rae KIM, Jae Hyun HAN, Jung Tak PARK, Seung Hyeok HAN, Tae-Hyun YOO y Shin-Wook KANG

2013 "Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism". *Thyroid* 23 (6): 654-661.

TAHIROVIĆ, Husref, Mentori Vojislav DUČIĆ y Abdulah SMAJIĆ

1991 "Euthyroid sick syndrome in type I diabetes mellitus in children and adolescents". *Acta Paediatrica Hungarica* 31 (1): 67-73.

TUDELA, Carmen M., Brian M. CASEY, Donald D. MCINTIRE y F. Gary CUNNINGHAM

2012 "Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes". *Obstetrics & Gynecology* 119 (5): 983-988.

WARING, Avantika C., Nicolas RODONDI, Stephanie HARRISON, Alka M. KANAYA, Eleanor M. SIMONSICK, Iva MILJKOVIC, Suzanne SATTERFIELD, Anne B. NEWMAN y Douglas C. BAUER

2012 "Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study". *Clinical Endocrinology (Oxf)* 76 (6): 911-918.

EL MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO
se terminó de imprimir en el mes de junio de 2014,
en los talleres gráficos de
FINISHING SAC
Jr. La Maquinaria 160 Urb. La Villa Chorrillos
Tel.2517191

Código 3.14273.0001 Fecha: 05/05/2014

Material para uso exclusivo del profesional de la salud