

TIROIDES

Hipertiroidismo

Amaya Barragán Angulo. Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

María Elena López Alaminos. Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Francisco Javier Acha Pérez. Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- CLÍNICA
- DIAGNÓSTICO
- ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW
- BOCIO MULTINODULAR TÓXICO
- ADENOMA TÓXICO
- OTRAS CAUSAS POR HIPERTIROIDISMO
- TIROTOXICOSIS Y GESTACIÓN
- HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO
- CRISIS TIROTÓXICA
- INFOGRAFÍA
- AUTOEVALUACIÓN

INTRODUCCIÓN

La tirotoxicosis se define como el estado clínico que resulta del exceso de hormonas tiroideas (HT). Cuando se debe a un aumento de actividad tiroidea, se denomina hipertiroidismo, lo cual ocurre en la mayor parte de los casos. La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es la causa más común, seguida del bocio multinodular tóxico (BMNT) y del adenoma tóxico. Para un correcto tratamiento de la tirotoxicosis es fundamental precisar su etiología. Su elevada prevalencia justifica los esfuerzos por definir adecuadamente el proceso y establecer unas estrategias terapéuticas eficaces basadas en las guías de práctica clínica, más recientes y con mayor grado de evidencia. En la [tabla 1](#) se presentan los diversos tipos de tirotoxicosis clasificados según su origen.

Tabla 1. Causas de tirotoxicosis

1) Enfermedades primarias tiroideas

- a. Enfermedad de Graves/bocio tóxico difuso* (60-70%)
- b. Adenoma tóxico/enfermedad de Plummer* (5-10%)
- c. Bocio multinodular tóxico*
- d. Tiroiditis**
 - i. Tiroiditis subaguda de De Quervain
 - ii. Tiroiditis linfocitaria indolora o posparto
 - iii. Tirotoxicosis transitoria de tiroiditis linfocitaria crónica/hashitoxicosis
 - iv. Tiroiditis posrédica
 - v. Tiroiditis por fármacos (amiodarona-tiroiditis tipo 2, litio, interferón, inmunoterapia)
- e. Inducida por yodo/Jod-Basedow: contrastes iodados, povidona iodada, fármacos que contengan yodo (amiodarona – tiroiditis tipo 1)
- f. Hipertiroidismo por fármacos
- g. Mutación activadora de la proteína Gsa (síndrome de McCune-Albright)*
- h. Mutación activadora del receptor de TSH*

2) Tirotoxicosis de origen extratiroideo

- a. Hipofisario*
 - i. Adenoma productor de TSH
 - ii. Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas
- b. Mediado por β -hCG*:
 - i. Mola hidatiforme, coriocarcinoma, tumores germinales
 - ii. Hiperémesis gravídica
 - iii. Enfermedad de Rodien
- c. Tratamiento con hormonas tiroideas**
 - i. Tirotoxicosis facticia (tirotoxicosis por hamburguesa)
 - ii. Sobretratamiento: intencionado o accidental
- d. Tejido tiroideo ectópico***
 - i. Metástasis de cáncer folicular tiroideo
 - ii. Teratoma ovárico (estruma ovárico)

hCG: gonadotropina coriónica humana; TSH: hormona estimulante del tiroides.

*Aumento de captación cervical de radioyodo.

**Ausencia de captación de radioyodo.

***Captación extratiroidea.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hipertiroidismo clínico en Europa es de un 0,8% en mujeres y un 0,48% en hombres. En Estados Unidos, la prevalencia de hipertiroidismo es de 1,2-1,6% (0,5% clínico y 0,7% subclínico). La incidencia de hipertiroidismo en Europa es de 51,04 por 100.000/año (intervalo de confianza [IC] del 95%: 49,23-52,88); 82,47 por 100.000/año y 16,24 por 100.000 en mujeres y hombres, respectivamente.

La tirotoxicosis por EGB representa la causa más frecuente (60-70%) de todas las tirotoxicosis observadas en Europa y está presente sobre todo en mujeres en edad fértil (10 veces más frecuente que en hombres). La prevalencia de BMNT y pretóxico (BMNPT) aumenta con la edad y carencia de yodo. En regiones donde la carencia de yodo es alta, con yodurias medias en torno a 50 $\mu\text{g/l}$, el BMNT es muy prevalente. En regiones donde la ingesta de yodo es abundante, con yodurias de 300 $\mu\text{g/día}$, como Islandia, la incidencia de tirotoxicosis es de 25 casos por 100.000 habitantes; el 80% de estos casos corresponden a EGB.

CLÍNICA

La presentación clínica es variada y depende de la gravedad y duración de la tirotoxicosis, la etiología del hipertiroidismo, la edad del paciente y la predisposición individual al exceso de HT. La anamnesis debe ir dirigida a averiguar antecedentes de enfermedad autoinmune personal o familiar, antecedentes personales y familiares de patología médica o quirúrgica tiroidea, una historia farmacológica completa, historia concepcional, menstrual y posibilidad de embarazo en mujeres, estimación de ambiente iodado en que ha vivido y exposición a agentes que contengan yodo (fármacos, antisépticos, contrastes, etc.).

Los síntomas típicos son pérdida inexplicable de peso con aumento de apetito por incremento del metabolismo basal (5% de pacientes suben de peso por mayor ingesta alimentaria), palpitaciones, nerviosismo, insomnio, intolerancia al calor, hiperhidrosis, diarrea, debilidad muscular y temblor fino.

Las manifestaciones clínicas dependerán de otros factores como son edad, sexo, comorbilidades, causa del hipertiroidismo y duración de la enfermedad. Los ancianos, por ejemplo, tienen menos síntomas que los pacientes jóvenes, pero son más proclives a desarrollar complicaciones cardiológicas. Los mayores de 60 años con hipertiroidismo tienen 3 veces mayor riesgo de

desarrollo de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. En pacientes ancianos, la clínica suele ser más sutil y puede estar enmascarada, siendo los síntomas principales fatiga, pérdida de peso con inhibición psicomotriz y temblor, conformando el denominado hipertiroidismo apático que puede ser confundido con una depresión.

El hipertiroidismo es una causa independiente demostrada de osteoporosis de cadera.

La parálisis periódica tirotóxica es una complicación que se caracteriza por la tríada: parálisis muscular + hipopotasemia aguda + tirotoxicosis. Parece ser más frecuente en asiáticos (2% japoneses y 0,2% estadounidenses) y está causada por mutaciones en los canales del potasio que están regulados por las HT. Si se sospecha esta complicación, debe tratarse rápidamente con β -bloqueantes y suplementos de potasio para prevenir arritmias y restaurar la función muscular.

También hay que nombrar otros síntomas y signos como las alteraciones del ciclo menstrual en mujeres en edad fértil, la ginecomastia en hombres y la osteoporosis. La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es un cuadro muy grave y poco frecuente en el que se produce una expresión exagerada de todos los síntomas de tirotoxicosis que llegan a desencadenar disfunción multiorgánica, cerebral, cardiovascular y hepática y con un signo común que es la fiebre no explicada por otras causas. Casi siempre ocurre en pacientes con EGB, aunque puede presentarse en el curso de otros tipos de tirotoxicosis. Habitualmente se presenta en pacientes adultos, aunque también se ha descrito en niños y adolescentes. Tiene una mortalidad significativa, superior al 20% en los casos no tratados.

En la [tabla 2](#) se indican los signos y síntomas más frecuentes de la tirotoxicosis ordenados por aparatos y frecuencias estimadas de presentación. En la [tabla 3](#) se presenta la epidemiología y clínica de las principales causas de tirotoxicosis.

Tabla 2. Signos y síntomas asociados a tirotoxicosis

	Síntomas	Signos
Piel/anejos	Prurito Fragilidad capilar y ungueal Hiperhidrosis (50-90%)	Manos calientes (72%) Manos húmedas (76%) Mixedema pretibial (1%) Acropaquias (< 1%)
Cardiovasculares	Palpitaciones (63%) Disnea esfuerzo (66%) Ángor	Taquicardia (58%) Fibrilación auricular (29%) Aumento presión de pulso insuficiencia cardíaca
Digestivo	Hiperdefecación (55%) Hipertransaminasemia	
Locomotora	Debilidad muscular proximal	Parálisis periódica hipopotasémica Temblor (40-97%) Osteoporosis Edad ósea adelantada (niños)
Oftalmológico	Síntomas oculares (55%) Hipercinesia (39%)	Oftalmopatía (49-62%) Retracción palpebral (38%) Exoftalmos (24%)
Psicológico	Nerviosismo (80-90%) Insomnio Irritabilidad Labilidad emocional	
Endocrinológico	Pérdida ponderal (52-85%) Intolerancia al calor (41-89%) Fatigabilidad (44-88%) Hiperfagia Irregularidades menstruales	Bocio (37-100%) Soplo (<i>thrill</i>) tiroideo (28-77%) Ginecomastia

Tabla 3. Tirotoxicosis: epidemiología, clínica y diagnóstico

Etiología	Edad/sexo	%	Síntomas	Tiroides	Gammagrafía	Otros
Enfermedad de Graves	20-40 años Mujer 10:1	60%	2-3 meses de evolución, oftalmopatía	Bocio difuso con soplo	Captación I^{131} difusa	TRAb (+)
Bocio multinodular tóxico	> 50 años	20%	Clínica y tiempo de evolución variable	BMN	Captación I^{131} parcheada	ATAS (-)

Tabla 3. Tirototoxicosis: epidemiología, clínica y diagnóstico

Adenoma tóxico	35-50 años	5%	Clínica y tiempo de evolución variable	Nódulo aislado	Captación $\gg$ focal, resto $\approx$ captación	ATAS (-)
Tiroiditis subaguda	Cualquier edad	5%	Hipertiroidismo leve de corta duración, tras viriasis	Tiroides doloroso	Captación $\gg$	ATAS (-)
Tiroiditis posparto o indolora	20-40 años Mujer	< 5%	Síntomas leves de menos de 3 meses de evolución, posparto	Tiroides anodino	Captación $\gg$	TPO Ac (+)
Hipertiroidismo inducido por yodo	Cualquier edad	< 5%	Inicio brusco (horas/días), exposición a yodo	Variable	Captación $\gg$	Área yodo deficiente BMN de base
Tirototoxicosis facticia	Cualquier edad	< 1%	Duración variable	Variable	Captación $\gg$	TBG $\gg$

ATAS: autoanticuerpos tiroideos; BMN: bocio multinodular; TBG: tiroglobulina; TPO Ac: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea; TRAb: anticuerpos antirreceptores de TSH.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tirototoxicosis se establece mediante las pruebas de función tiroidea por unos niveles suprimidos o bajos de TSH y elevación de T4 y T3. El hallazgo de niveles suprimidos de TSH y normales de T3 y T4 se denomina hipertiroidismo subclínico, y representa un problema común en la práctica diaria, dado el uso generalizado de pruebas de función tiroidea. Una vez establecido el diagnóstico de tirototoxicosis clínica o subclínica, debemos de hacer el diagnóstico etiológico mediante una correcta anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio e imagen: anticuerpos antitiroideos, velocidad de sedimentación globular, ecografía y gammagrafía tiroideas (GGF). Ocasionalmente será necesario realizar punción por aspiración con aguja fina, resonancia magnética (RM) orbitaria o hipofisaria, tomografía computarizada (TC) de cuello y electrocardiograma o ecocardiograma.

La exploración física debe incluir palpación y auscultación tiroideas, toma de temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca, exploración de área ocular valorando movimientos extrínsecos, valoración de reflejos osteotendinosos y temblor postural fino, fácil de detectar con la extensión de los dedos de las manos.

En la [tabla 4](#) se presentan las indicaciones de pruebas diagnósticas.

Tabla 4. Indicaciones de las pruebas diagnósticas en tirototoxicosis

Test de laboratorio	Frecuencia
TSH, T4 libre	En todos los casos. TSH baja imprescindible para diagnóstico
T3 libre	Si TSH baja con T4 normal
VSG	Sospecha de tiroiditis subaguda
TRAb	Sospecha de enfermedad de Graves y monitorización de actividad de la enfermedad
TPO Ac	Muy positivos en hashitoxicosis Positivos en tiroiditis linfocitaria silente
TBG	Baja en tirototoxicosis facticia. Elevada en tiroiditis destructiva (inespecífico)
Recuento leucocitario	Sospecha neutropenia por antitiroideos
Interleucina 6	Tiroiditis por amiodarona
Litemia	Tratamiento con litio
Pruebas de imagen	Frecuencia
Gammagrafía tiroidea	Si TSH baja con T4/T3 altos o normales Se puede obviar ante hallazgos claros de enfermedad de Graves
Ecografía tiroidea	Evaluación de enfermedad nodular tiroidea Eco-Doppler en tiroiditis por amiodarona Apoyo para PAAF o microbiopsia
TC de cuello	Bocio de gran tamaño con síntomas compresivos

Tabla 4. Indicaciones de las pruebas diagnósticas en tirotoxicosis

RM orbitaria	Oftalmopatía de Graves con proptosis muy asimétrica, alteración de movimientos oculares extrínsecos, pérdida de visión, evolución tórpida
RM hipofisaria	Sospecha hipopituitarismo (TSH y T4 bajas) Sospecha tiotropoma (TSH y T4 altas)
Electrocardiograma	Palpitaciones. Taquiarritmia. Dolor torácico
Ecocardiograma	Disnea de esfuerzo

PAAF: punción por aspiración con aguja fina; RM: resonancia magnética; TBG: tiroglobulina; TC: tomografía computarizada; TPO Ac: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea; TRAb: anticuerpos antirreceptores de TSH; TSH: hormona estimulante del tiroides; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Epidemiología y patogenia

Representa el 60-80% de todas las causas de tirotoxicosis, aunque su prevalencia varía según la población estudiada y su ingesta de yodo (mayor prevalencia con ingesta elevada). La distribución por sexo es claramente femenina, con una relación 10:1, con pico de incidencia a los 40-60 años. La concordancia con gemelos homocigotos es del 20-30%. Como ocurre en el hipotiroidismo autoinmune, la combinación de factores genéticos (HLA-DR y CTLA-4) y ambientales predisponen a la EGB. Estos factores son el estrés, infección, gestación reciente, historia familiar de enfermedad tiroidea (especialmente por vía materna) e incrementos repentinos en el consumo de yodo. La EGB es una enfermedad sistémica autoinmune causada por anticuerpos IgG circulantes que se unen y activan la proteína G del receptor de la TSH. Esta activación estimula la hipertrofia e hiperplasia de las células tiroideas, con el consiguiente aumento del tamaño tiroideo e incremento de la producción de T4.

Clínica

Presencia de síntomas y signos de tirotoxicosis relatados en la [tabla 2](#).

Los síntomas específicos que podemos observar en el hipertiroidismo por EGB son: oftalmopatía de Graves, dermopatía tiroidea y acropaquias.

- Oftalmopatía de Graves ([Figura 1](#)), afectación extratiroidea más frecuente que no desarrollaremos en este apartado, pues se comentará con detenimiento en un capítulo específico.

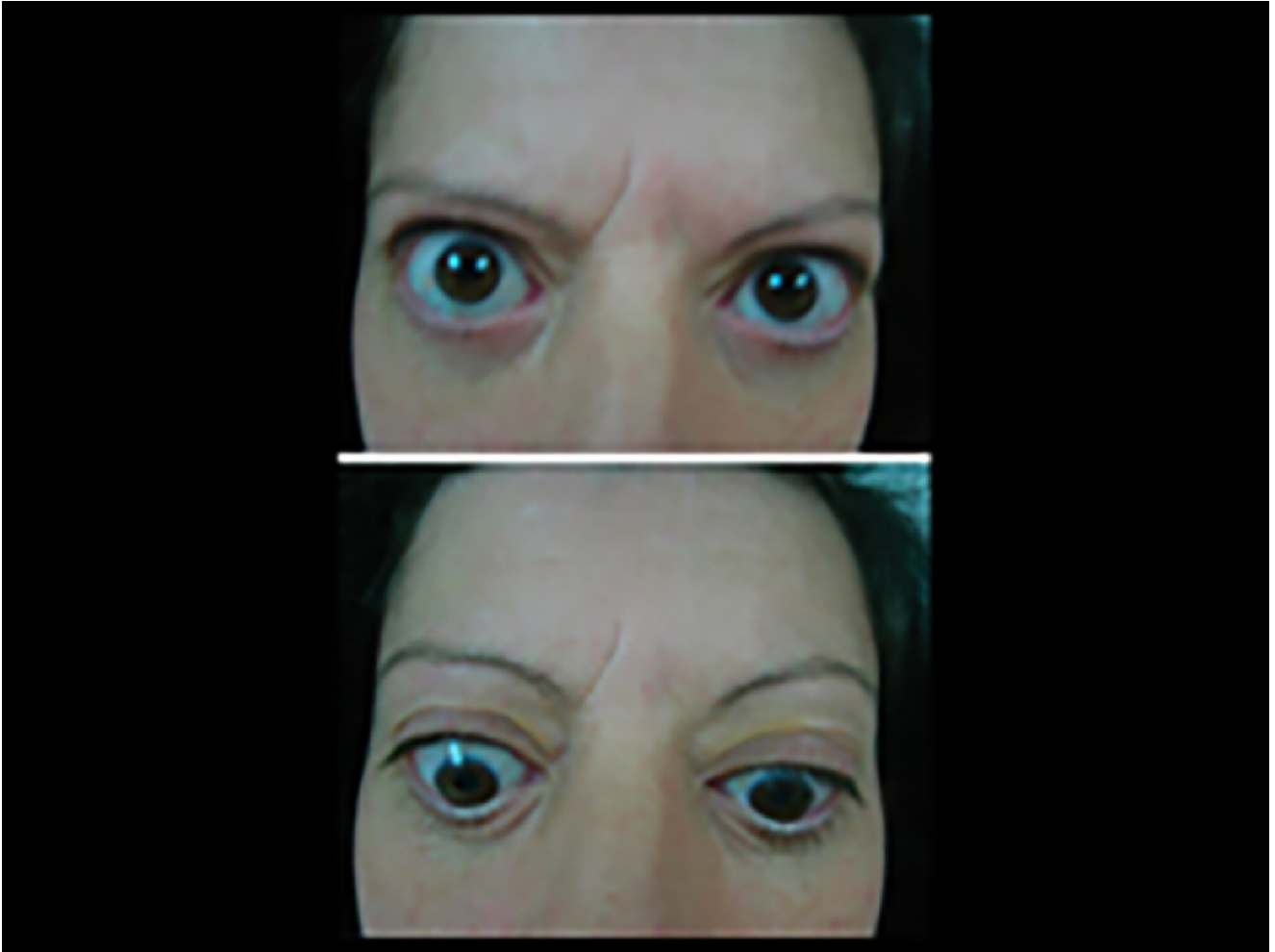


Figura 1. Oftalmopatía de Graves.

- La dermatopatía tiroidea (Figura 2) es una rara manifestación extratiroidea (presente en < 5%) de los pacientes con EGB. En la mayoría de las ocasiones se observa en pacientes con oftalmopatía. Consiste en placas de piel hiperpigmentadas y engrosadas localizadas en la zona pretibial.



Figura 2. Dermopatía tiroidea.

- Las acropaquias son la manifestación más infrecuente (< 1% de los pacientes) y consisten en los llamados «dedos en palillos de tambor».

Diagnóstico

En la [figura 3](#) se presenta un algoritmo diagnóstico de la tirotoxicosis, incluida la EGB.

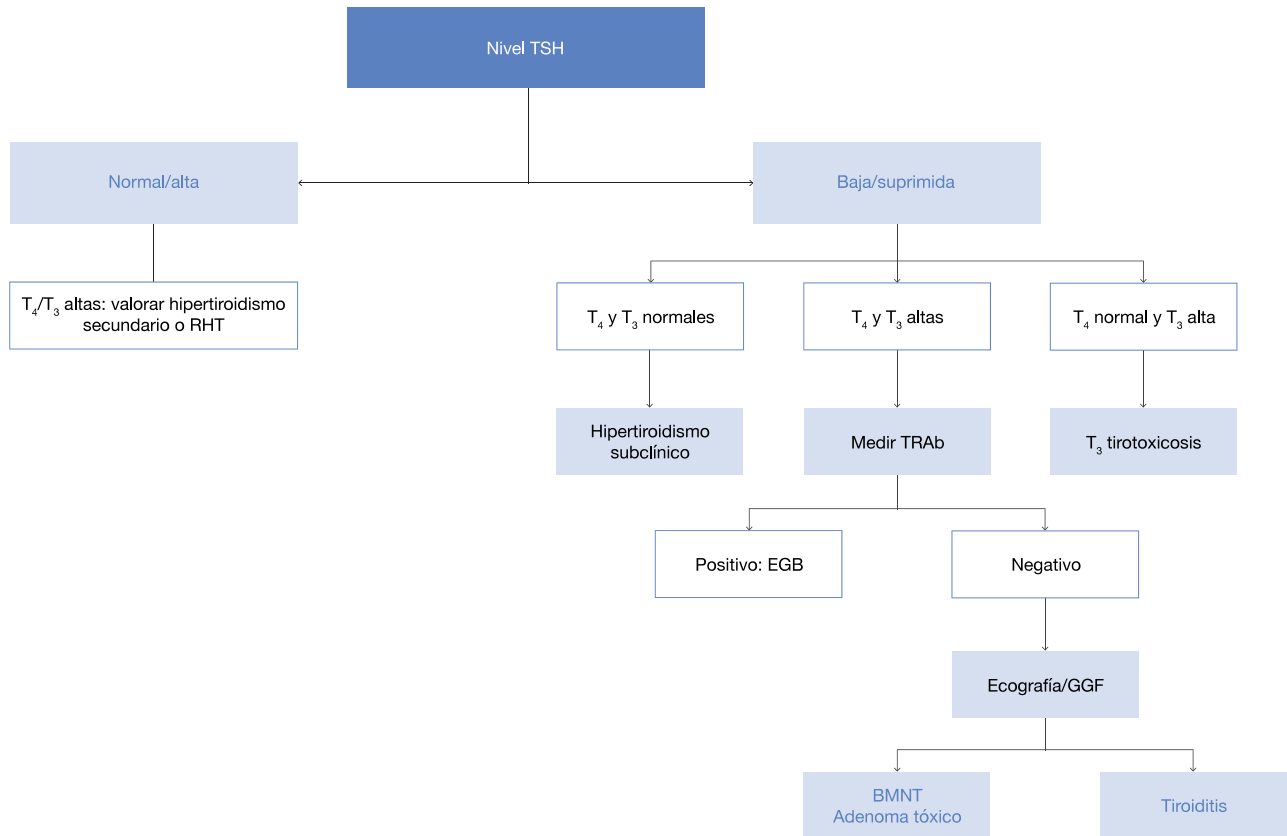


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de tirotoxicosis.

BMNT: bocio multinodular tóxico; EGB: enfermedad de Graves-Basedow; GGF: gammagrafía; RHT: resistencia hormonas hipofisarias; TRAb: anticuerpos antirreceptores de TSH; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Serología

Los niveles de TSH suprimidos y los de hormonas tiroideas libres y totales elevados, junto con los anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb) positivos, asociados a las manifestaciones clínicas anteriormente detalladas, establecen el diagnóstico de EGB.

Actualmente la mayoría de los ensayos en el laboratorio clínico para la determinación de TRAb se basan en métodos de quimioluminiscencia. Estos ensayos de TRAb detectan tanto los anticuerpos bloqueadores como los estimulantes del tiroides.

Existe un ensayo (IMMULITE 2000/2000 XPi TSI) que detecta anticuerpos estimulantes del tiroides 8tsi9, la causa específica de la EGB, con una sensibilidad y especificidad clínicas del 98,6% y 98,5%, respectivamente. Con un tiempo total de ensayo de 65 min y reactivos estables listos para utilizar, el uso de este ensayo puede hacer más rápido el diagnóstico diferencial de la EGB.

En el 2-5% de pacientes (fundamentalmente en áreas deficitarias de yodo), solo la T3 está aumentada asociada a TSH suprimida. Sin embargo, en zonas de exceso de yodo puede ocurrir lo contrario, T4 libre y total aumentadas con T3 normal y TSH suprimida. En general, y dado que la glándula tiroidea en hipertiroidismo sintetiza relativamente más T3 que T4, el índice T3 total/T4 total (ng/mcg) suele ser mayor de 20 en la EGB y en el BMNT, en cambio suele ser menor de 20 en la tiroiditis posparto, subaguda, linfocitaria o destructiva por fármacos.

En el 80% de casos de los pacientes con EGB los anti-TPO (antiperoxidasa) son positivos. Otras alteraciones analíticas asociadas son el aumento de ferritina, enzimas hepáticas, bilirrubina, anemia microcítica y trombocitopenia.

Pruebas de imagen

Uno de los principales y más recientes cambios en el manejo del hipertiroidismo por EGB es el posicionamiento de la ecografía

tiroidea por delante de la gammagrafía tiroidea. La ecografía y la GGF tiroideas tienen una sensibilidad similar para el diagnóstico de EGB (95,2% y 97,4%, respectivamente). La ecografía tiroidea tiene la ventaja de que es rápida, no invasiva, sin exposición a radiaciones ionizantes, y además ayuda en conocer la etiología del hipertiroidismo y la existencia de nódulos en la glándula tiroidea.

En el examen ecográfico es característico hallar un aumento de tamaño glandular de hasta 2-3 veces su tamaño normal. El parénquima glandular se observa hipoecoico (debido al infiltrado linfocítico), heterogéneo, aunque también puede ser de ecogenicidad normal. La ecografía se puede emplear para el seguimiento de los pacientes, ya que el porcentaje de reducción del volumen tiroideo y la disminución de la vascularización Doppler es un indicador de respuesta al tratamiento. También es posible sospechar la hiperfunción de la glándula según el incremento del flujo vascular visualizado en el examen Doppler color y Power Doppler.

Por lo tanto, en los pacientes con EGB sin tratar, el patrón típico ecográfico es una glándula hipoecoica de mayor volumen, con marcado incremento del flujo sanguíneo intratiroideo, a veces llamado "infierno tiroideo", que son múltiples pequeñas áreas de aumento del flujo intratiroideo. La velocidad del flujo de la arteria tiroidea y el pico de velocidad sistólica aumentan significativamente, y esto lo diferencia de la tiroiditis subaguda o de la tirotoxicosis por amiodarona donde el flujo sanguíneo está disminuido.

Únicamente se debería solicitar GGF tiroidea con Tc99 o I¹²³ (siempre fuera del embarazo y lactancia), cuando la presentación clínica y analítica de la tirotoxicosis no sea diagnóstica de EGB o exista nodularidad. También es recomendable antes del tratamiento con radioyodo (I¹³¹) para confirmar la captación del tiroides.

Tratamiento

El hipertiroidismo por EGB se trata:

- Disminuyendo la síntesis de HT con antitiroideos (AT).
- Disminuyendo la cantidad de tejido tiroideo con radioyodo o cirugía.

Los AT, el I¹³¹ y la cirugía continúan siendo actualmente las posibilidades de tratamiento.

La cirugía no es el tratamiento de elección en primera línea, pero puede estar indicada en casos como: bocios de gran tamaño (> 80 g), síntomas y compromiso local, sospecha de malignidad, hiperparatiroidismo asociado, mujeres con deseo de embarazo en menos de 6 meses, baja captación de yodo radiactivo u oftalmopatía activa de moderada a grave que no responde a AT y contraindicación, toxicidad o intolerancia a AT.

Ha existido más controversia respecto a la elección, como primer tratamiento, entre los AT y el radio-yodo, aunque en la actualidad los AT son de elección en Europa, Asia y también en EE. UU. Esta opción más conservadora se basa en la alta prevalencia de hipotiroidismo tras I¹³¹ y la posibilidad de empeoramiento de la oftalmopatía, así como la preferencia de evitar el uso de radioyodo en los pacientes más jóvenes.

Pero la realidad del proceso nos revela que entre el 25% y el 90% de los casos recidivan tras abandonar los AT. Por este motivo, se siguen planteando una serie de preguntas respecto al tratamiento con AT:

¿Cuál es el antitiroideo de síntesis de elección?

Todos los AT inhiben la oxidación y la organificación del yodo tiroideo y, por lo tanto, producen un déficit intratiroideo de yodo que aumenta aún más la relación T3/T4 en la secreción tiroidea, tal como se refleja por el aumento de la relación T3/T4 en suero. En España se utiliza principalmente el metimazol (MTZ o tiamazol), y en menor medida el carbimazol (CMZ), cuya conversión a metimazol es virtualmente completa y equiparable en dosis. El propiltiouracilo (PTU) se utiliza principalmente en países anglosajones.

Existen pocos estudios que comparen realmente el grado de eficacia de los AT. De los datos obtenidos por los diferentes estudios, parece que es más efectivo el MTZ, si bien los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados son poco numerosos, con un bajo número de pacientes y con el uso de dosis terapéuticas no equivalentes.

Aun así, las guías clínicas de la ATA/AACE recomiendan el tiamazol como primera línea de tratamiento en la EGB frente al PTU, basándose en: mayor eficacia, mayor vida media, dosis única diaria y menos efectos secundarios graves. Y relegan al PTU en primera línea de tratamiento solo si es el primer trimestre de gestación o si existe alergia a tiamazol.

¿Cuál es el antitiroideo menos tóxico?

En los pacientes tratados con AT pueden aparecer efectos secundarios. En un estudio que informa sobre los efectos adversos en 389 pacientes consecutivos tratados con altas o bajas dosis de PTU o MTZ no se encontraron diferencias significativas en efectos secundarios leves, incluyendo artralgias, erupción cutánea o intolerancia gástrica. La media de secundarismos con MTZ fue dosis dependiente, mientras que esta relación con PTU no estaba bien definida. Sin embargo, las dosis bajas de MTZ se asociaron con menos efectos secundarios que las dosis bajas de PTU. Respecto a la agranulocitosis, ambos fármacos presentan una frecuencia similar (0,2-0,5%), pero el número de casos con MTZ a dosis de 10 mg o más baja fue relativamente mucho menor. Asimismo, se aprecia mayor número de efectos secundarios graves con el PTU, siendo responsables de hepatitis inmunológica y vasculitis mediada por la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). La presencia de ANCA se observa en el 38-65% de los pacientes tratados con PTU, y en menor medida en pacientes con MTZ que son habitualmente asintomáticos. En conjunto, parece que es más segura la utilización de MTZ.

¿Es estrictamente necesario realizar un hemograma durante el tratamiento con antitiroideos?

Antes de iniciar el tratamiento con AT puede estar presente una leuconeutropenia discreta y suele corregirse con la normalización de la tirotoxicosis. El efecto indeseable más grave del tratamiento es la agranulocitosis aguda tóxica-alérgica (neutrófilos $< 500 \text{ mm}^3$). Su prevalencia se estima en el 0,37-0,4% de los pacientes tratados con PTU y 0,1-0,35% con MTZ. Suele ocurrir habitualmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento, pero no excluye su aparición más tardía. Los linfocitos de los pacientes que han presentado agranulocitosis al tomar PTU experimentan transformación blástica al ser expuestos *in vitro* a PTU o MTZ, por lo que es aconsejable que a estos pacientes no se les administre ninguna otra tionamida.

La mayor parte de las recomendaciones de práctica clínica americanas o europeas no recomiendan de forma obligatoria la realización de hemogramas de forma periódica, ya que el inicio de la agranulocitosis es brusco.

En resumen, se recomienda suspender los AT cuando el recuento absoluto de neutrófilos disminuye por debajo de 1.500 mm^3 e informar al paciente que tiene que suspender inmediatamente la medicación en caso de fiebre y dolor de garganta, debiendo acudir a un servicio de urgencias para realizar un hemograma urgente. Esta última recomendación es más importante que la determinación periódica de linfocitos.

¿Debemos prescribir los antitiroideos a dosis altas o bajas?

La utilización de AT en la EGB tiene dos objetivos: el primero conseguir el eutiroidismo y el segundo mantener al paciente en remisión el mayor tiempo posible. Si consideramos utilizar dosis altas, induciremos lógicamente una respuesta más rápida, al bloquear con más intensidad la síntesis tiroidea. De hecho, los estudios que comparan AT a dosis altas frente a bajas confirman este supuesto, pero las diferencias no son tan claras como cabría pensar.

Por lo tanto, podemos considerar que el nivel de actividad de la enfermedad puede ser importante a la hora de elegir la dosis inicial a prescribir.

Como resumen, la dosis de inicio necesaria de AT dependerá de la severidad del hipertiroidismo y del tamaño de la glándula tiroidea:

- Hipertiroidismos medio y tiroides pequeños: 10-15 mg/día MTZ.
- Hipertiroidismos severos y tiroides grandes: 20-40 mg/día MTZ.

¿Podemos dar los antitiroideos en dosis única o fraccionada?

El MTZ y CMZ poseen una vida media de 4-6 h y una buena concentración intratiroidea (gradiente tiroideo/plasma de 1/100), por lo que se pueden prescribir en una sola toma diaria, que puede mejorar la adhesión terapéutica. El PTU tiene una vida media de 1,5 h, pero tiene la ventaja de que, a dosis elevadas, inhibe la conversión de T4 en T3 en los tejidos periféricos por la desyodinasas

tipo 1, lo que aumenta su eficacia, circunstancia muy útil en los casos de tirotoxicosis grave, en los que se quiere conseguir una mejoría más rápida. Un ensayo clínico que comparaba a pacientes que reciben MTZ 30 mg/día frente a PTU 100 mg/6 h, valoró el grado de cumplimiento terapéutico (definida por tomas correctas > 80%). En el grupo de MTZ fue del 83% frente al 53% para el grupo de PTU ($p < 0,01$).

Por lo tanto, la mayor ventaja del MTZ respecto al PTU es que, a igual efectividad, el grado de cumplimiento es mayor.

¿La administración de tiroxina junto a antitiroideo durante el proceso tirotóxico (método bloqueo-sustitución) y de tiroxina sola después de la remisión previene o favorece la remisión de la EGB?

Los AT pueden causar hipotiroidismo si se administran durante un largo período de tiempo. El hipotiroidismo puede revertir mediante la reducción de la dosis del AT o bien mediante la administración de suplementos con tiroxina. Para anticiparse a esta situación, algunos médicos realizan un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (bloqueo-sustitución).

Hashizume y cols. aleatorizaron pacientes que recibieron AT durante 6 meses y luego suplementaron con T4 o placebo durante 1 año, seguido posteriormente con continuación de T4 o placebo durante otros tres. Los resultados mostraron una considerable disminución de recidivas en el grupo de T4 respecto al grupo placebo (1,7% frente a 35%). Se planteó la hipótesis de que este posible efecto beneficioso se debía a que la supresión endógena de TSH evita o disminuye la aparición de antígenos tiroideos. Sin embargo, otros ensayos clínicos posteriores no han corroborado estos resultados.

La conclusión de todos los estudios clínicos, en relación con recomendaciones basadas en la evidencia, sugieren que:

- El régimen de titulación de dosis (pauta convencional) es tan efectivo como el de bloqueo-sustitución y con menor número de efectos adversos, y podría considerarse de primera línea.
- Continuar con T4 al final de un tratamiento con AT no produce ningún beneficio en términos de recurrencia del hipertiroidismo.

¿Durante cuánto tiempo se aconseja mantener el tratamiento con antitiroideos?

Tanto en EE.UU. como en Europa, el 80-90% de los endocrinólogos deciden mantener el tratamiento durante más de 12 meses. Existen varios estudios y revisiones donde se establece el efecto beneficioso durante períodos de más de 18 meses, pero ninguno de estos estudios es aleatorio. Un estudio controlado prospectivo y aleatorizado, en el que se compara el efecto beneficioso de los AT con duración de 6 o 18 meses, resultó claramente beneficioso en el grupo de 18 meses, con unas recidivas en el seguimiento durante 4 años del 38% frente al 58% ($p < 0,05$).

La recomendación final de todas estas consideraciones es mantener el tratamiento de 18-24 meses, ya que la incidencia de recidivas es menor. En la [figura 4](#) se muestra una pauta de tratamiento con AT y en la [figura 5](#) se presenta un algoritmo de seguimiento.

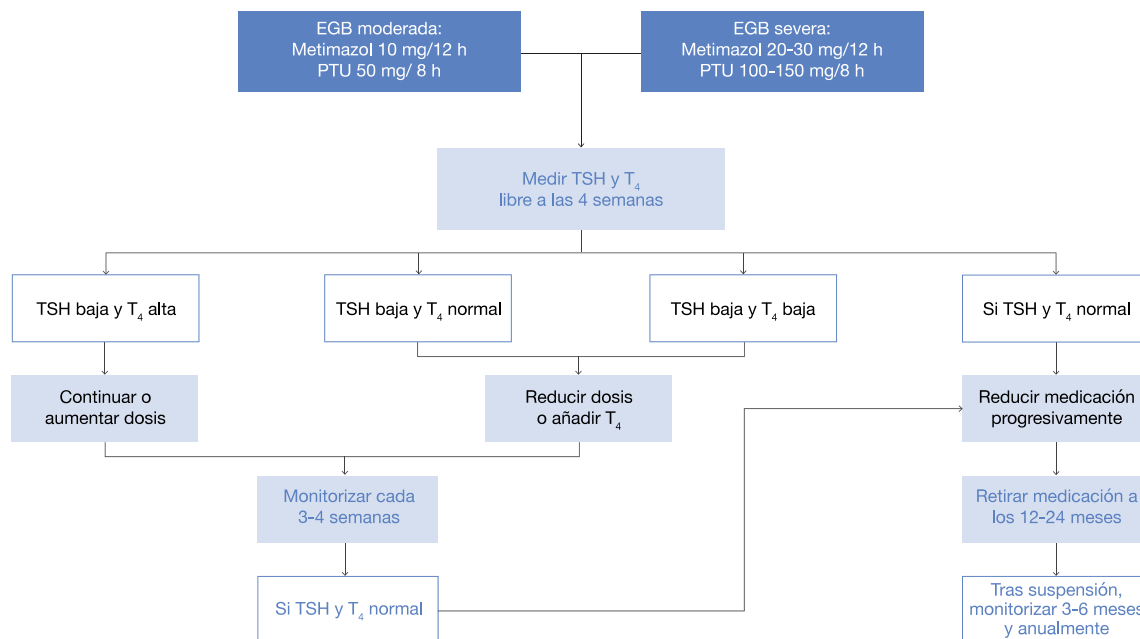


Figura 4. Pauta de tratamiento con antitiroideos.

EGB: enfermedad de Graves-Basedow; PTU: propiltiouracilo; TSH: hormona estimulante del tiroides.

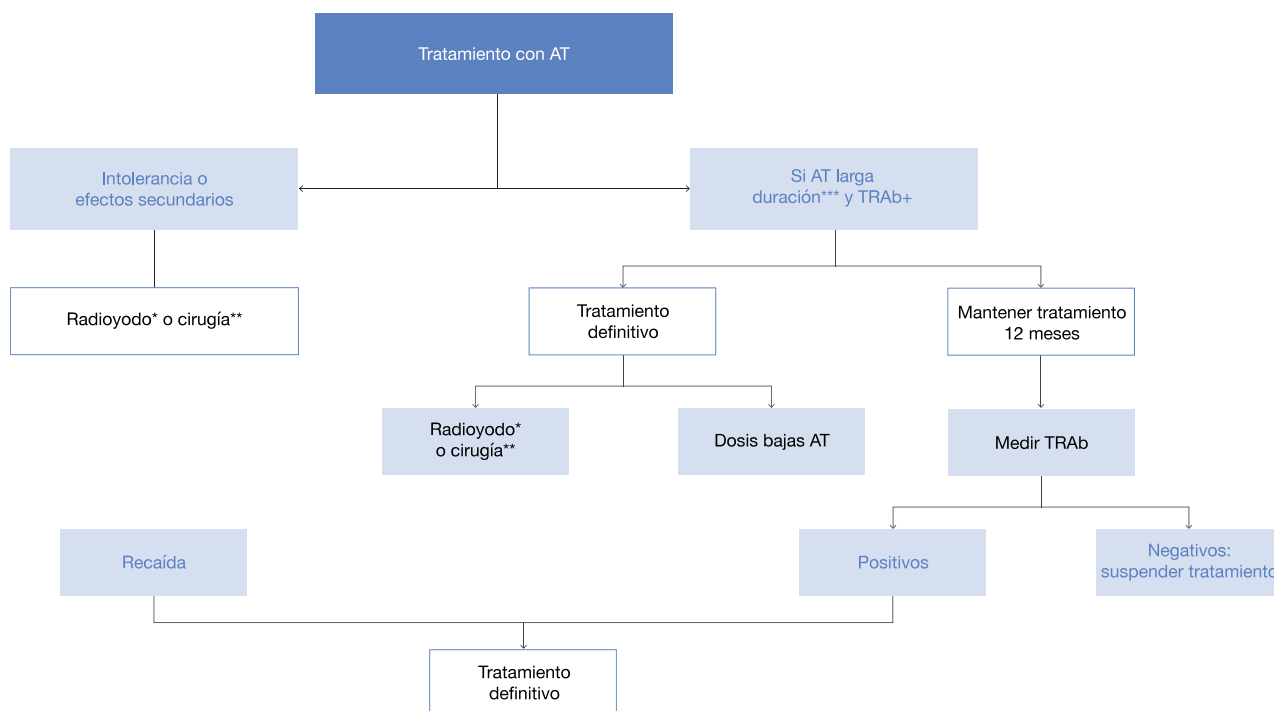


Figura 5. Algoritmo de seguimiento del tratamiento con antitiroideos (AT).

TRAb: anticuerpos antirreceptores de TSH.

*Preferible en tiroides pequeños, no orbitopatía de Graves.

**Preferible en nódulos, bocio grandes u orbitopatía activa.

***> 18 meses en adultos, 36 meses en niños.

¿Podemos mantener los antitiroideos durante largo tiempo o de por vida?

Hay muy pocos estudios publicados o referencias de este aspecto. En niños, los tratamientos de larga duración tienen un mayor tiempo de remisión. En la práctica general, en pacientes con recidiva de EGB, el tratamiento de elección es la ablación con radioyodo o la cirugía, pero un trabajo reciente cuestiona esta estrategia mediante el empleo de MTZ de forma continuada, al demostrar que esta alternativa puede ser beneficiosa en algunos pacientes. De hecho, si no se puede conseguir la remisión (elevación persistentemente de TRAb), si el riesgo de recidiva es alto (tabaquismo) o si existe una oftalmopatía, se podría mantener el tratamiento durante largos períodos de años, como alternativa a la cirugía o al radioyodo.

Un estudio que comparaba dos regímenes de tratamiento con dosis altas de AT frente a dosis bajas no encontró diferencias en la remisión al cabo de 2 años, ni en el porcentaje de recidivas, pero sí en el tiempo de permanencia libre de enfermedad (27 frente a 9,6 semanas; $p < 0,04$). Otros estudios que también comparan dosis altas con suplementación posterior de T4 frente a dosis titulables de AT tampoco han demostrado mayor incidencia de remisión. Pero en todos los ensayos clínicos que utilizan dosis elevadas se describen más efectos secundarios.

¿Tienen los antitiroideos efectos inmunosupresores?

Los AT pueden influir directamente sobre la respuesta inmunológica en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Esta acción se produce en el interior del tiroides mediante la disminución de la expresión del antígeno tiroideo, disminución de la liberación de prostaglandinas y de las citocinas e inhibición de la generación de radicales de oxígeno en las células T.

Entre los pacientes que permanecen eutiroides, bien antes o después del tratamiento farmacológico o de la cirugía, la mayoría tiene tendencia gradual a remitir la enfermedad. La razón de esta remisión se asocia con la restauración del estado eutiroideo y no con el efecto especial del fármaco, por lo que hay que enfatizar en mantener el estado eutiroideo el mayor tiempo posible.

La conclusión práctica es que el supuesto efecto inmunosupresor e inductor de apoptosis de los AT, en comparación con la inhibición de producción de hormona tiroidea, es aún poco claro, por lo que se debe desestimar su uso con este objetivo.

¿Cuáles son los efectos de los antitiroideos en los pacientes que van a recibir radioyodo?

El pretratamiento con AT suele asociarse con una efectividad reducida del tratamiento con radioyodo. Los AT ejercen, probablemente, un efecto radioprotector y se ha comprobado que, aun interrumpiendo el PTU por lo menos 1 semana antes de administrar una dosis de radioyodo, existe un claro aumento en la tasa de fallos terapéuticos.

Otros autores, sin embargo, encuentran que el MTZ no modifica la eficacia del radioyodo, mientras que sí lo hace el PTU, aun cuando se suprima hasta 55 días antes de la dosis de radioyodo, por lo que sugieren que, si está indicado el pretratamiento con AT, se utilice el MTZ para prevenir el fallo.

¿Pueden prevenir los antitiroideos el empeoramiento de la función tiroidea tras recibir tratamiento con I^{131} ?

De los datos de la literatura, no se puede concluir que los AT prevengan la exacerbación tras el tratamiento con radioyodo. Si embargo, en los pacientes en los que existió exacerbación, el grado de afectación fue menor en los pacientes que estaban tratados con AT.

En determinados pacientes en que se considera necesario evitar leves incrementos de hormonas tiroideas, sin disminuir el efecto del radioyodo, se aconseja la administración de carbonato de litio (900 mg/día) el día antes de la suspensión del MTZ.

Tras el tratamiento con I^{131} , ¿son eficaces los antitiroideos para conseguir la normofunción tiroidea?

El radioyodo puede exacerbar la tirototoxicosis. Diversos estudios han demostrado que el MTZ administrado con posterioridad al radioyodo previene el aumento de TRAb, en los 3-6 meses postratamiento, en comparación con la ausencia de dicha terapéutica. Respecto a la utilización de PTU, el fracaso terapéutico del radioyodo es mayor con su empleo que si no se aplica.

Asimismo, en los pacientes que tomaron litio para prevenir la exacerbación de la función tiroidea, mediante la administración de 900 mg/día, el mismo día del tratamiento con el radioyodo, se consiguió un marcado efecto en el control de la tirotoxicosis, sin ningún caso de aumento de la función tiroidea. Tampoco se apreciaron diferencias en las medias de curación entre el grupo con litio respecto al que no lo tomó.

Terapias futuras en el tratamiento de la EGB

En ensayos preclínicos se está estudiando la efectividad de ciertas sustancias que puedan modificar la historia natural de la EGB. Estos agentes terapéuticos son: Ac monoclonales del TSH-r, péptidos inmunomoduladores del TSH-r y ligandos pequeños del TSH-r. Estas sustancias actúan como antagonistas de los Ac estimulantes del TSH-r y, por tanto, bloquean su estímulo. Pero los datos son todavía muy preliminares y no se conoce cuándo podrían añadirse a nuestra terapéutica habitual.

¿Es igual el tratamiento en adultos que en niños y adolescentes?

Los datos de remisión tras AT son menores en niños y adolescentes, con ratios de solo un 25% de remisiones tras 2 años de tratamiento con AT. Por lo tanto, los niños precisan tiempos más prolongados de tratamiento con AT. Se prefiere evitar el PTU en estas edades por complicaciones graves de hepatotoxicidad. Si es preciso un tratamiento definitivo en niños pequeños, se prefiere la cirugía, pero en adolescentes se puede considerar radioyodo, sobre todo si son mayores de 16 años.

Terapias coadyuvantes en el tratamiento de la tirotoxicosis por EGB

β -bloqueantes

Los β -bloqueantes juegan un papel importante en el manejo de la tirotoxicosis y todas las guías recomiendan su uso sobre todo en momentos iniciales de la enfermedad para el control de síntomas, ya que tienen un inicio de acción mucho más rápido que los AT y permiten controlar los síntomas hasta que los AT comienzan a hacer su efecto. Muchos de los síntomas de la tirotoxicosis son similares al exceso de actividad β -adrenérgica. Los β -bloqueantes se utilizan para reducir y mejorar los síntomas como palpitaciones, ansiedad, temblor, retracción palpebral, hiperhidrosis e intolerancia al calor. El propranolol es el fármaco de elección, con una dosis media habitual entre 20-40 mg/6 h. En determinadas ocasiones se precisan dosis más elevadas (340-480 mg/día) para controlar adecuadamente la frecuencia cardíaca. A dosis por encima de 240 mg/día inhibe la conversión periférica de T4 en T3.

El propranolol es un β -bloqueante no selectivo, a diferencia del atenolol, metoprolol y bisoprolol, que son más cardiosselectivos y de vida media más larga. Estos fármacos son más adecuados en pacientes con asma. En caso de estar contraindicados, el diltiazem (antagonista del calcio) ha demostrado su utilidad en pacientes hipertiroides, ya que reduce la frecuencia cardíaca una media del 17%.

Los β -bloqueantes son la primera opción terapéutica en pacientes con tirotoxicosis transitoria (diversas formas de tiroiditis).

Yodo inorgánico

El exceso de yodo, del orden de unos pocos miligramos, disminuye la actividad de la tiroperoxidasa, de la oxidación y de la organificación intratiroidea, con inhibición de la síntesis de las hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Además, se produce un aumento de la estabilidad de las membranas lisosomales, lo que produce un rápido bloqueo en la liberación de T4 y T3 por el tiroides. Los pacientes con EGB tienen mayor sensibilidad al efecto inhibitorio del yodo inorgánico que los individuos sanos, pero este efecto es autolimitado en el tiempo, no respondiendo a los pocos días o semanas. El rápido enlentecimiento de la liberación hormonal causado por el yodo hace que sea más efectivo que los AT cuando se quiere conseguir un efecto rápido de la tirotoxicosis.

Los dos preparados que se utilizan con yodo inorgánico son la solución de Lugol (contiene 8 mg de yodo por gota) y la solución saturada de yoduro potásico (contiene 35-50 mg por gota).

La dosis de yodo necesaria para el control de la tirotoxicosis es de aproximadamente 6 mg/día, muy inferior a la utilizada habitualmente en la clínica. La dosis aconsejable es de 3-5 gotas de solución de Lugol o una de solución saturada de yoduro potásico tres veces al día.

Las indicaciones principales para el uso del yodo inorgánico son: conseguir un alivio rápido de la tirotoxicosis, tratamiento de las

crisis tirotóxicas, urgencias quirúrgicas en pacientes hipertiroides y preparación de la cirugía tiroidea.

Contrastes radiográficos yodados

Habitualmente son dos: el ácido iopanoico (Colegraf[®]) y el ipodato sódico (Orografin[®]). Estos agentes son derivados yodados triyodoanilinas y reducen la conversión de T4 a T3, con una media del 70%, al inhibir la actividad de la T4 desyodasa.

El empleo potencial de estas sustancias incluye la EGB, preoperatorio, alergia a los AT, crisis tirotóxica, sobredosificación de tiroxina y tirotoxicosis neonatal. También son eficaces en sobredosis de T4, tiroiditis subaguda, tiroiditis inducida por amiodarona y en tirotoxicosis grave neonatal. La dosis habitual de estos fármacos es de 1-2 g/día.

Tienen pocos efectos secundarios, algunos leves (náuseas, vómitos, diarrea y disuria) y raramente graves (insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y aterotrombosis).

Litio

Los efectos antitiroideos se conocen desde 1960, pero su mecanismo exacto de acción no está aclarado. El litio es captado y concentrado en el tiroides y bloquea la liberación de las hormonas tiroideas.

Los efectos son transitorios porque presentan fenómenos de escape. Por esta razón y por sus posibles efectos secundarios, su empleo como tratamiento de la tirotoxicosis está muy limitado.

Su indicación principal es como terapia combinada con el radioyodo para prevenir la posible tirotoxicosis. Se administra por vía oral, manteniendo los niveles plasmáticos alrededor de 1 mEq/l.

Perclorato potásico

Es un inhibidor competitivo del transporte de yodo intratiroideo. Actualmente se ha abandonado prácticamente su uso por los posibles efectos secundarios graves (anemia aplásica, úlceras sangrantes). A dosis de 400-600 mg/día ha demostrado efectividad con escasos efectos secundarios.

Su indicación principal es en combinación con AT en tirotoxicosis inducida por yodo y en resistencia o escasa eficacia al tratamiento con AT.

Corticoesteroides

En los pacientes con EGB, la administración de dosis altas de corticoesteroides produce un descenso de la T3 plasmática, por inhibición periférica de la monodesyodinasas. Este efecto es aditivo respecto al provocado por el PTU, lo que sugiere un mecanismo diferente. Su indicación principal es la terapia combinada con yoduro potásico y PTU en casos de crisis tirotóxica, dado que se produce una disminución rápida de la concentración sérica de T3. También están indicados en la tiroiditis inducida por amiodarona y en la tiroiditis subaguda de De Quervain.

Recidiva: yodo o cirugía

Yodo radioactivo

Se usa desde 1941, pero aún hay pocos estudios prospectivos bien diseñados que resuelvan las cuestiones sobre indicaciones, dosis, eficacia y efectos adversos. La radiación ionizante produce daños en el ADN celular por mecanismos directos, como la rotura de puentes moleculares, o indirectos por la formación de radicales libres.

Existe una gran controversia respecto a su indicación en la infancia. No hay estudios que demuestren un aumento de cáncer tiroideo o de otras neoplasias con el uso del radioyodo en niños, pero el número de casos estudiados es limitado, por lo que se prefiere el uso de AT.

Los beneficios del radioyodo incluyen su comodidad en la administración, seguridad, eficacia y disponibilidad. El isótopo ^{131}I se usa habitualmente en forma de cápsula o solución líquida por vía oral. Se absorbe rápidamente y es captado por las células foliculares tiroideas, donde emite partículas β y γ -ionizantes. La radiación β ocasiona necrosis y destrucción de las células

foliculares y de las áreas inmediatas (1-2 mm) y provoca una intensa reacción inflamatoria. El período físico de actividad, también llamado período biológico, es de 8 días. Se consigue el eutiroidismo entre la 4.^a y 6.^a semanas en el 70% de los pacientes, pero se puede tardar hasta 6 meses en obtener el efecto total del fármaco. No existe un criterio uniforme respecto a la dosis a utilizar y sigue siendo objeto de debate. La dosis habitual para la EGB varía entre 5 y 15 mCi, consiguiendo una dosis de radiación 50-100 Gy (5.000-10.000 rad). El riesgo de hipotiroidismo es del 20% el primer año (5-50%), con un aumento del 3-5% por año. Sin embargo, un 5-25% presenta recurrencia. No existe consenso respecto a qué pacientes precisan tratamiento con AT antes del radioyodo. Algunos autores lo recomiendan en ancianos y cardiopatas.

Existen pocas complicaciones, y las más comunes son náuseas, dolor en la glándula tiroidea y sialoadenitis. Como complicaciones infrecuentes: crisis tirotóxica e hipoparatiroidismo. También puede agravar la oftalmopatía, particularmente en fumadores, y se puede prevenir o aminorar con corticoterapia (0,3-0,5 mg/kg de prednisona al día, inicio 1-3 días tras radioyodo y mantenido en pauta descendente durante 3 meses).

Cirugía

Hasta la aparición del yodo radioactivo, era la terapia de elección, y consistía en la realización de tiroidectomía subtotal, técnica perfeccionada por Kocher (Premio Nobel en 1909 por este motivo), que disminuyó la mortalidad posquirúrgica. Antes de plantear el tratamiento quirúrgico, es importante restaurar el estado de eutiroidismo, dado el riesgo de provocar una crisis tirotóxica durante la intervención. Cuando el paciente requiere cirugía urgente, se puede utilizar conjuntamente dosis altas de corticoesteroides, contrastes yodados y β -bloqueantes.

La indicación de cirugía en pacientes con EGB es: bocio grande, escasa captación en la GGF, sospecha o diagnóstico de cáncer de tiroides, oftalmopatía de Graves (OG) moderada-severa, coexistencia de hiperparatiroidismo y, por último, preferencia del paciente por la cirugía.

Tiene una serie de ventajas e inconvenientes:

- Ventajas: ausencia de radiación, control rápido de la función tiroidea y no tener efectos deletéreos sobre la OG.
- Desventajas: precisa ingreso hospitalario y anestesia general, cicatriz permanente y complicaciones quirúrgicas.

Existe controversia entre realizar tiroidectomía subtotal o total. No hay prácticamente diferencias en el número de complicaciones, pero sí en la incidencia de recurrencia. Se prefiere la tiroidectomía total a la subtotal, ya que tienen el mismo riesgo quirúrgico y el nivel de recurrencias es menor con la tiroidectomía total.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Aunque con un grado de recomendación débil y con evidencia moderada, la guía de la ATA de hipertiroidismo de 2016 recomienda como primera línea de tratamiento del hipertiroidismo por BMN tóxico o adenoma tóxico el radioyodo o la cirugía, y deja el tratamiento a largo plazo con bajas dosis de AT en una segunda línea.

Cuando elegir la terapia se basa en la suma de otros factores.

- **A favor de radioyodo:** edad avanzada, comorbilidades, cirugía cervical previa, bocios pequeños, ausencia de cirujanos con experiencia.
- **A favor de cirugía:** síntomas compresivos cervicales, coexistencia de cáncer de tiroides o hiperparatiroidismo, grandes bocios (> 80 g), extensión intratorácica, necesidad de rápida corrección de HT.
- **A favor de AT:** edad avanzada, alto riesgo quirúrgico, comorbilidades, poca esperanza de vida.
- **Contraindicaciones al radioyodo:** embarazo y lactancia, coexistencia de carcinoma de tiroides, incapacidad de cumplir las medidas de protección radiológica.
- **Contraindicaciones a la cirugía:** limitada esperanza de vida, comorbilidades, inexperiencia del cirujano. La gestación es una contraindicación relativa.
- **Contraindicaciones a AT:** efectos secundarios.

El tratamiento con AT es eficaz para controlar la tirotoxicosis y preparar al paciente para la cirugía o el radioyodo, que son los tratamientos de elección definitivos. La decisión sobre cuál elegir debería tener en consideración factores clínicos y demográficos, así como la preferencia del paciente.

La dosis utilizada es mayor que en la EGB y en el bocio nodular tóxico, ya que la captación es menor. En nuestro medio la dosis habitual es de 15 a 20 mCi. En pacientes susceptibles, con enfermedad cardíaca preexistente, o en ancianos se puede producir un empeoramiento clínico. En estos casos se debería considerar el uso de β -bloqueantes con objeto de prevenir las taquiarritmias postratamiento.

ADENOMA TÓXICO

Su evolución natural es el incremento progresivo de tamaño y el agravamiento de la hiperfunción, por lo que es necesario realizar tratamientos definitivos. Las indicaciones y contraindicaciones son las mismas que en el bocio multinodular tóxico.

En caso de indicar cirugía, debería realizarse una lobectomía tiroidea ipsilateral, o una istmectomía si el adenoma está localizado en el istmo.

La dosis habitual de radioyodo depende del tamaño del nódulo y en nuestro medio suele ser de 10 a 15 mCi.

OTRAS CAUSAS POR HIPERTIROIDISMO

Tumor hipofisario productor de TSH

El tumor hipofisario productor de TSH es una causa poco frecuente de hipertiroidismo, diferentes registros indican una incidencia de 0,15 por millón de habitante y corresponde al 0,5-3% de los tumores hipofisarios funcionantes.

Los pacientes presentarán clínica de tirotoxicosis, bocio difuso y en ocasiones síntomas de expansión tumoral (40% presentarán defectos visuales). La mayoría de los tumores hipofisarios productores de TSH son mayores de 10 mm (se han descrito microadenomas en un 15% de los casos) y pueden presentar en un 30% de los casos cosecreción junto GH y prolactina (un tercio de las mujeres presentarán galactorrea), por lo que se debe evaluar de forma simultánea el eje suprarrenal y gonadal.

El diagnóstico se establece según la historia clínica, ausencia de historia familiar de alteración tiroidea y ausencia de pruebas genéticas compatibles con resistencia a las hormonas tiroideas. Bioquímicamente se objetiva un aumento de TSH, T4 libre y subunidad α (no útil en la menopausia por elevación de las gonadotropinas), una proporción superior a 1 en la relación subunidad α /TSH por 10 indica un diagnóstico a favor de un adenoma hipofisario secretor de TSH. Además, existe una respuesta plana de TSH al estímulo con hormona liberadora de tirotropina (TRH), elevación de la globulina transportadora de hormonas sexuales y presencia de adenoma hipofisario en la RM. Una mejoría clínica como respuesta a la terapia con análogos de somatostatina respalda el diagnóstico si persiste duda diagnóstica.

La cirugía hipofisaria suele ser el pilar del tratamiento. Los análogos de la somatostatina preoperatorios pueden disminuir la TSH y el tamaño tumoral, pero no han demostrado mejoría de los resultados quirúrgicos.

Está contraindicada la tiroidectomía o el radioyodo, ya que pueden provocar un aumento del tamaño tumoral. La radioterapia estereotáctica o convencional está indicada en la persistencia de enfermedad a pesar del tratamiento quirúrgico y médico con análogos de somatostatina.

Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

La resistencia a las hormonas tiroideas es un síndrome genético poco frecuente (1 por 40.000 nacidos) debido a diversas mutaciones en los genes que participan en el metabolismo de las hormonas tiroideas y que merecen un capítulo único en este libro.

Tirotoxicosis inducida por yodo

El hipertiroidismo inducido por yodo (fenómeno de Jod-Basedow) es poco frecuente, en las series actuales varía entre el 0% y el 9%. Generalmente es leve y autolimitado, aunque en ocasiones puede persistir durante meses. La prevalencia es mayor en zonas deficientes de yodo y en pacientes con bocio nodular o EGB latente. Puede ocurrir tras el uso de fármacos (p. ej., amiodarona o povidona yodada) o de forma más frecuente tras pruebas diagnósticas y terapéuticas con administración de contraste yodado.

Antes de la administración de contrastes con yodo no se recomienda la evaluación de todos los pacientes, pero es recomendable medir la TSH basal en pacientes con alto riesgo de disfunción tiroidea (enfermedad cardiovascular, bocio multinodular, etc.). En estos pacientes se debe realizar una valoración individualizada de la administración rutinaria de AT antes de la exposición a contraste yodados y una vigilancia posterior de la función tiroidea.

Tiroiditis

Existen diferentes tipos de tiroiditis que pueden presentar el típico patrón trifásico de hipertiroidismo, hipotiroidismo y recuperación posterior. Clínicamente, el hipertiroidismo es menos grave que el espontáneo, universalmente presenta una baja captación de I^{131} y la ecografía tiene un patrón heterogéneo hipoeoico. Existe un tema en este libro dedicado exclusivamente a los diferentes tipos de tiroiditis.

Hipertiroidismo por fármacos

La disfunción tiroidea es un efecto secundario común de muchos tratamientos que actúan a diferentes niveles (interferón alfa, interleucina 2, inhibidores de la tirosina cinasa (ITK), alemtuzumab, litio, anti-PD1, amiodarona, etc.). Cada vez aparecen más tratamientos que pueden alterar la función tiroidea. De forma general los pacientes deben ser evaluados antes del inicio de estas terapias y vigilados cada 3-6 meses de forma clínica y bioquímica.

- Los ITK provocan un estado de hipotiroidismo, observando en algunos casos una fase de hipertiroidismo transitorio previo debido a una tiroiditis silente. Los fármacos más descritos son sunitinib, sorafenib y nilotinib, aunque se ha objetivado con otros ITK, lo que apunta a un efecto de clase.
- En un 10-50% de los pacientes tratados con interferón (IFN- α) y un 20-35% de los tratados con interleucina 2 tienen mayor riesgo de desarrollar tirotoxicosis, especialmente aquellos con autoinmunidad tiroidea preexistente. La tirotoxicosis en estos pacientes puede deberse a una tiroiditis indolora o EGB a través de una activación inmune.
- La alteración tiroidea también es una alteración frecuente de la terapia de reconstitución inmune, como se observa en los pacientes tratados con alemtuzumab (anticuerpo antimonoclonal frente cd52) para la esclerosis múltiple, terapia antirretroviral para el VIH (TARGA) y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o hematopoyético de células madre. El trastorno más común es la aparición de la EGB seguido del hipotiroidismo y la tiroiditis destructiva, salvo en el caso de la terapia para trasplante donde predomina el hipotiroidismo, sumado seguramente al antecedente de radioterapia en estos casos.

En los pacientes con esclerosis múltiple, la alteración tiroidea aparece de forma tardía y variable, ocurre típicamente 16-23 meses después de la última dosis de alemtuzumab en un 34-41% de los pacientes. La inducción autoinmune es humoral, provocando un aumento de los TRAb y anti-TPO.

La EGB aparece en un 63% de los casos de disfunción tiroidea en los pacientes con alemtuzumab y se presenta como un curso muy fluctuante atípico de fases de hiper e hipotiroidismo con presencia de TRAb con acción estimulante y bloqueadora, y la alteración bioquímica puede aparecer incluso 3 meses antes que la clínica. Se ha observado elevada frecuencia de OG en estos pacientes.

Dada la gran frecuencia de disfunción tiroidea, se recomienda el control tiroideo cada 3 meses durante 4 años desde la última dosis en pacientes tratados con alemtuzumab. El control debe ser mensual durante 6 meses en pacientes con hipotiroidismo con TRAb positivos por el riesgo de enfermedad hipertiroidica.

Es importante distinguir entre la EGB y la tiroiditis destructiva para guiar el tratamiento.

Dada la atipia de las características clínicas, se recomienda iniciar el tratamiento si la paciente está sintomática, es de alto riesgo (embarazo, enfermedad cardiovascular) o si la alteración tiroidea persiste más de 3 meses; en el resto de los casos se podrá mantener vigilancia.

Se recomienda iniciar los AT durante 12-18 meses y está indicado el método bloqueo-sustitución en casos muy fluctuantes (AT a dosis altas con LT4 de reemplazo) para un mejor control de la EGB. Es razonable utilizar tratamientos definitivos (cirugía y radioyodo) en situaciones similares a la de la EGB convencional. El manejo de la tiroiditis u OG no difiere de las formas espontáneas.

En los pacientes con VIH ocurre en un 0,25-3% entre 8 y 33 meses después del inicio de TARGA. No existe recomendación para el

seguimiento de pacientes con TARGA y la materia de EGB responden a AT, con un pequeño número de pacientes que requieren tratamiento definitivo.

- También se han relacionado con alteraciones tiroideas los fármacos de "bloqueo de control inmunológico", más conocidos como inmunoterapia. Estos fármacos actúan sobre los puntos de control inmune modulando la duración y amplitud de la respuesta inmunitaria. Las vías principales son los anti-CLA4 (ipilimumab y tremelimumab), los anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) y anti-PDL1 (atezolizumab y durvalumab). Los trastornos tiroideos son más frecuentes asociados al grupo anti-PD1 con una frecuencia del 8-11%, siendo más prevalente en el tratamiento con pembrolizumab. La disfunción tiroidea más común es el hipotiroidismo, seguido de tirotoxicosis. A menudo el hipertiroidismo se corresponde a una fase leve y transitoria de tiroiditis silente. La EGB inducida por este tratamiento es algo anecdótico, aunque la frecuencia podría estar infradiagnosticada. Se han identificado como factores de riesgo los trastornos autoinmunes preexistentes, la presencia de anticuerpos antitiroideos y el aumento de la captación de 18FDG en la tiroides. Se recomienda un control previo al inicio del tratamiento y mensualmente los primeros 6 meses para un control trimestral posterior.
- Los pacientes en tratamiento con litio tienen alto riesgo de hipotiroidismo, pero se han descrito igualmente casos de tiroiditis silente y EGB. En la mayoría de los casos descritos los pacientes llevaban un largo tiempo de tratamiento con litio.

Tirotoxicosis por amiodarona

La amiodarona es un fármaco benzofuránico usado en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. Aproximadamente el 15-25% de los pacientes tratados con amiodarona desarrollarán alteraciones en las pruebas tiroideas, tirotoxicosis o hipotiroidismo. La disfunción tiroidea es debida a su alto contenido en yodo (37% de su peso) y a otras propiedades farmacológicas del fármaco como, por ejemplo, la inhibición del transporte intracelular de T4, la inhibición de la desyodasa tipo 1 y desyodasa pituitaria tipo 2 e inhibición de la unión de T3 a su receptor hipofisario.

No existen marcadores pronóstico de riesgo para el desarrollo de la disfunción tiroidea y puede ocurrir sobre una glándula tiroidea aparentemente sana o alterada (bocio multinodular o enfermedad Graves-Basedow). Aparece en cualquier momento del tratamiento con amiodarona, incluso años después. La tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) es más frecuente en áreas pobres en yodo y sexo masculino, y no parece haber una relación con dosis acumuladas del fármaco.

Existen tres tipos de tirotoxicosis que presentan diferencias respecto a la fisiopatología y diagnóstico (Tabla 5), aunque ninguno es específico de la patología. Existe un tipo mixto/indefinido, que es una forma superpuesta de los tipos anteriores.

Tabla 5. Diferencias entre los tipos de tirotoxicosis inducida por amiodarona

	TIA 1	TIA 2
Niveles T3/T4	Elevados	Más elevados
Tiroides	BMN, EGB	Normal
ATAS	Positivos	Negativos
Captación en gammagrafía	Normal o alta	Baja
Vascularización ecografía	Elevada	Ausente
PCR/IL-6	Normal	Elevada
Tratamiento	Antitiroideos	Glucocorticoides
Terapia definitiva	Sí	No

ATAS: anticuerpos antitiroideos; BMN: bocio multinodular; EGB: enfermedad de Graves-Basedow; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TIA: tirotoxicosis inducida por amiodarona.

A diferencia de lo que ocurre en el hipotiroidismo inducido por yodo, en el que el tratamiento con amiodarona se puede mantener, no existe consenso sobre la decisión en el caso de TIA, por confluencia de diferentes situaciones:

- La amiodarona presenta un beneficio sobre el hipertiroidismo inducido al poseer efecto antagonista en los receptores β -adrenérgicos, inhibir la desyodación de T4 y bloquear la unión de T3 y receptor.
- Necesidad de controlar la arritmia.
- No es efectiva la suspensión a corto plazo de la amiodarona por vida media larga.
- Sin embargo, al suspenderlo, se alcanzará más fácilmente el eutiroidismo, se reducen los casos de recidiva y no empeora

rápidamente la patología cardíaca.

La amiodarona ha de mantenerse en pacientes graves con trastornos cardíacos potencialmente mortales. En la TIA 2, se prefiere mantenerla al ser una forma autolimitada, aunque aumentará el tiempo necesario hacia el eutiroidismo y la posibilidad de recurrencia. Si la enfermedad cardíaca es estable, se debe valorar suspender el antiarrítmico con posterior restauración. La evidencia es menos clara en la TIA 1 y formas mixtas, donde la decisión de mantener o retirar el tratamiento debe ser una decisión conjunta entre cardiólogos y endocrinólogos (más a favor de la retirada en estos casos), valorando el beneficio de la amiodarona frente a la amenaza prolongada del estado hipertiroides. El tratamiento también difiere en las diferentes formas de TIA:

- TIA 1: indicados los AT a dosis elevadas junto con β -bloqueantes. Ante la resistencia médica, se puede asociar perclorato potásico (medicamento extranjero), con especial atención a sus posibles complicaciones (anemia aplásica, agranulocitosis y complicaciones renales), no se recomienda superar 1 g diario y las 4-6 semanas de duración de tratamiento. Conseguido el eutiroidismo, se recomienda usar un tratamiento definitivo.
- TIA 2: los glucocorticoides orales son el tratamiento de elección, con dosis inicial de prednisona 30-40 mg/día o equivalente e ir ajustando según evolución bioquímica y clínica.
- Formas mixtas: el diagnóstico entre TIA 1 y TIA 2 es en ocasiones difícil y se puede realizar un tratamiento mixto. Iniciar con AT como en la TIA 1 y ante la ausencia de mejoría en período corto de 4-5 semanas, añadir glucocorticoides. Otros apuestan por el uso combinado desde el inicio de ambos tratamientos. En los casos mixtos también se recomienda usar un tratamiento definitivo.

De forma general, todos los pacientes deben ser considerados una emergencia médica, ya que la tirotoxicosis puede favorecer las anomalías cardíacas y aumentar la mortalidad en pacientes mayores y con fracción de eyección reducida. La tiroidectomía total es la opción más eficaz en estos casos. Si es posible, se intentará alcanzar el eutiroidismo previo al tratamiento quirúrgico. La plasmaféresis de hormonas tiroideas puede ser una terapia eficaz en pacientes que no respondan al tratamiento médico mientras se espera a la cirugía, aunque su ventaja real aún es incierta.

Cáncer de tiroides metastásico

Las lesiones metastásicas de gran tamaño pueden ser funcionantes y se han descrito casos con presencia de TRAb coexistente como la causa primaria o mutaciones activadoras en el receptor de TSH. También puede existir un aumento de T3 debido a una conversión de T4 por la expresión del tumor de desyodasa tipo 1 y 2.

Hipertiroidismo por tejido ectópico: estruma ovárico

El estruma ovárico se define como tejido tiroideo ectópico en más del 50% dentro de un tumor ovárico. Representa un 5% de los teratomas ováricos y aparece con mayor frecuencia en mujeres de 40-60 años. El 5-10% de las pacientes con estruma ovárico presentan tirotoxicosis por función tiroidea ectópica autónoma o coexistencia de TRAb y el 25% presentan elementos de cáncer papilar de tiroides.

El tratamiento indicado es la extirpación quirúrgica para curar el hipertiroidismo y eliminar el riesgo de cáncer tiroideo asociado. Es importante alcanzar el eutiroidismo antes de la cirugía, β -bloqueantes y AT. El tratamiento con radioyodo está indicado ante la sospecha de metástasis, previa realización de tiroidectomía total para facilitar la captación del isótopo por parte del tejido residual tumoral.

Hipertiroidismo mediado por β -hCG, coriocarcinoma, mola hidatiforme, hiperémesis gravídica

Los pacientes con coriocarcinoma, incluido el embarazo molar y el cáncer testicular, pueden presentar tirotoxicosis debido al aumento de gonadotropina coriónica humana β (β -hCG), que es un activador débil del receptor de TSH. Esta estimulación cruzada solo ocurre a niveles muy altos de β -hCG. La cirugía del tumor cura el proceso. Es necesario normalizar la función tiroidea previamente a la cirugía.

Hipertiroidismo facticio y sobretratamiento

La tirotoxicosis facticia incluye todas las causas de tirotoxicosis debidas a la ingestión de hormona tiroidea. Esto puede incluir la ingestión intencional, de forma subrepticia o iatrogénica, así como la ingestión no intencional, ya sea accidentalmente o por la ingestión de suplementos que contienen hormona tiroidea. Históricamente, la ingestión accidental de hormona tiroidea ha ocurrido como resultado de comer carne contaminada con tejido tiroideo animal ("tirotoxicosis por hamburguesa").

La ausencia de bocio, un nivel de tiroglobulina sérica suprimido, la presencia de un tejido tiroideo normal en la ecografía y una disminución de la captación en la GGF ayuda a la distinción entre tiroiditis indolora y ficticia.

El tratamiento se basa en evitar la fuente externa.

TIROTOXICOSIS Y GESTACIÓN

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos, que son importantes de conocer e interpretar para evitar diagnósticos y tratamientos erróneos:

- La glándula tiroidea aumenta en un 10-40% su tamaño.
- Aumento de la excreción renal de yodo.
- El incremento de estrógenos produce una elevación de las concentraciones de TBG y T4 total desde la semana 7 de gestación, alcanza un pico aproximadamente en la semana 16, para luego permanecer elevadas.
- Disminuye la concentración de TSH, especialmente al principio del embarazo por aumento en las concentraciones de la β -hCG, que alcanza un máximo en el primer trimestre para luego ir disminuyendo.
- En la práctica clínica se utiliza un método de inmunoensayos automatizados para medir la T4 libre estimada que está muy influenciada por los niveles de TBG y albúmina, siendo muy variable según la edad gestacional o método utilizado. Por ejemplo, es frecuente encontrar T4 libre baja falsamente en el tercer trimestre por disminución de la albúmina. El uso de rangos de referencia específicos de cada trimestre del embarazo basados en la población, edad gestacional y método empleado sigue siendo la mejor manera de solucionar este problema. Sin embargo, la variación de T4 total es muy constante (aumenta un 150%), independiente del trimestre y del método empleado. Se puede realizar una estimación precisa de las concentraciones de T4 libre aplicando un factor de 1,5 a los límites de referencia de la no gestante y se obtendría los del embarazo.

Suplementación con yodo

Se recomienda un suplemento oral diario que contenga 150-200 μ g de yodo en forma de yoduro de potasio, preferiblemente iniciado 3 meses antes del embarazo planificado y manteniéndolo durante la lactancia.

No es necesario iniciar suplementos de yodo en mujeres embarazadas que están tratadas por hipertiroidismo, que toman T4 y en la fase hipertiroidica de la tiroiditis posparto.

Causas y diagnóstico de hipertiroidismo

La incidencia de disfunción tiroidea durante el período gestacional es muy variable, entre el 0,1% y el 0,4% de los embarazos se ven afectados por un hipertiroidismo clínico. La causa más común del hipertiroidismo en mujeres en edad fértil es la EGB, que afecta a un 0,2% de las mujeres durante el embarazo.

El hipertiroidismo gestacional, transitorio o mediado por β -hCG se limita al primer trimestre y se diagnostica en un 1-3% de embarazos. A menudo es asociado con hiperémesis gravídica y embarazos múltiples.

Diagnosticar la causa de la enfermedad es fundamental en cualquier paciente con tirotoxicosis. Al principio del embarazo, el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos es entre EGB y tirotoxicosis transitoria. La historia clínica, exploración y pruebas complementarias ayudan al diagnóstico diferencial. No existe evidencia para la realización de ecografía cervical salvo sospecha de patología nodular. Las pruebas con contraste yodado y la gammagrafía no deben realizarse durante el embarazo.

Algunos aspectos para el diagnóstico diferencial se muestran en la [tabla 6](#).

Tabla 6. Diagnóstico diferencial entre enfermedad de Graves-Basedow y tirotoxicosis gestacional

	Enfermedad de Graves-Basedow	Tirotoxicosis gestacional
Síntomas pregestación	Sí	No
Nauseas/vómitos	-/+	+++
Bocio/oftalmopatía	+	-
TRAb	+	-
TT3/TT4	> 20	< 20
Curso	Impredecible	Autolimitado
Tratamiento	Antitiroideos	No necesario

TRAb: anticuerpos antirreceptores de TSH, TT3: T3 total, TT4: T4 total.

Clínica y repercusión materno-fetal

El cuadro clínico del hipertiroidismo se caracteriza por una hiperactividad generalizada que no difiere al encontrado fuera del embarazo.

El hipertiroidismo clínico, sobre todo en los casos severos y en los que presentan niveles altos de TRAb, se ha asociado a preeclampsia, eclampsia, abortos, partos pretérminos y existen casos publicados de crisis tirotóxica con insuficiencia cardíaca congestiva en la mujer. Desde el punto de vista fetal y neonatal se ha relacionado con la restricción de crecimiento fetal, bajo peso al nacer, prematuridad, disfunción tiroidea y muerte fetal.

Manejo preconcepcional

De forma general, el embarazo debe posponerse hasta que se alcance un estado eutiroides estable (dos controles con función tiroidea dentro del rango de referencia, con al menos 1 mes de diferencia).

En el tratamiento de la mujer con deseo de gestación se le debe ofrecer las diferentes opciones: terapia ablativa, cirugía o terapia médica. Se debe retrasar 6 meses la gestación tras el uso de I^{131} . Si se decide administrar AT, se favorecerá el uso de PTU.

Tratamiento del hipertiroidismo

No está indicado el tratamiento en la tirotoxicosis transitoria ni en el hipertiroidismo subclínico.

Al inicio de la gestación un 30% de las pacientes en tratamiento con AT por EGB podrán suspender su medicación y mantenerse eutiroides. La decisión de suspender la terapia estará basada en criterios de bajo riesgo: ausencia de orbitopatía o bocio, duración de la terapia mayor de 6 meses, uso de bajas dosis de AT (MTZ: 5-10 mg/día, PTU: 100-200 mg/día) y bajos niveles de TRAb.

Tanto el (MTZ como PTU han sido clasificados como fármacos de riesgo fetal por el potencial de provocar hipotiroidismo fetal al atravesar la placenta. Siempre se ha pensado que el PTU atravesaba menos la placenta, pero estudios recientes apuntan que no existen diferencias respecto al uso de MTZ.

Si es necesario el tratamiento del hipertiroidismo clínico, el PTU es el fármaco elegido hasta la semana 16 de gestación, para después cambiar el tratamiento a tiamazol.

Debido a que el MTZ y el PTU atraviesan la placenta, para evitar efectos deletéreos sobre el feto, el objetivo debe ser mantener unos niveles de T4 justo en el límite superior de la normalidad utilizando la mínima dosis posible. Para ello se debe medir la T4L y la TSH cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento y cada 4-6 semanas cuando la paciente esté en objetivos.

La combinación del tratamiento con AT y levotiroxina no está recomendada, excepto en caso de hipertiroidismo fetal, que veremos más adelante.

En el tercer trimestre la incidencia de EGB se vuelve muy bajo por la disminución general de la autoinmunidad. La interrupción de toda la terapia de privacilve muy bajo por es factible en el 20-30% de las pacientes en el último trimestre de gestación.

La tiroidectomía debería valorarse en caso de EGB y de:

1. Reacción adversa severa al tratamiento antitiroideo.
2. Requerimiento de altas dosis de AT de forma persistente (> 30 mg/día MTZ o > 450 mg/día PTU).
3. Paciente que no cumple tratamiento y presente hipertiroidismo descontrolado.

En caso de ser necesaria, el mejor momento para realizarse es el segundo trimestre.

Se puede emplear propranolol en pacientes muy sintomáticas y para preparación quirúrgica, preferentemente de forma transitoria, ya que su empleo prolongado se ha asociado a crecimiento intrauterino retrasado, bradicardia, apnea e hipoglucemia neonatal, pero sin riesgo significativo de malformaciones.

Afectación fetal

El hipertiroidismo materno puede afectar al feto:

- Por paso transplacentario de los TRAb, con capacidad de estimular el tiroides fetal y producir un hipertiroidismo fetal.
- Por paso transplacentario de los fármacos antitiroideos, con capacidad de producir un hipotiroideo fetal.

La incidencia de hipertiroidismo fetal y neonatal es del 1% al 5%, normalmente asociado a una EGB mal controlada o a mujeres curadas antes de la gestación con tratamiento ablativo o cirugía, pues el proceso inmunológico puede persistir con niveles elevados de anticuerpos (mayor tiempo en el caso de tratamiento ablativo respecto cirugía). En aquellos casos con EGB curadas con terapia médica se entiende que se ha resuelto el cuadro inmunológico.

Los anticuerpos atraviesan la barrera placentaria, pudiendo afectar al tiroides fetal a partir de la semana 20, cuando alcanza la madurez y la capacidad de respuesta a estos.

En las mujeres tratadas con yodo radioactivo o tiroidectomía por EGB antes del embarazo deben investigarse la presencia de TRAb durante el embarazo, a pesar de que clínicamente presenten un hipotiroidismo.

Se aconseja la determinación de TRAb al inicio de la gestación y se debe repetir en las semanas 18-22 si los valores son elevados (TRAb > 5 UI/l o aproximadamente 3 veces el límite superior de lo normal). Si se detectan niveles elevados o la madre está tomando AT en el tercer trimestre, la medición debe realizarse nuevamente al final del embarazo (semanas 30 a 34) para evaluar la necesidad de atención neonatal.

Por tanto, se recomienda llevar a cabo ecografías seriadas (iniciar entre las semanas 18 y 22 de gestación y luego cada 4-6 semanas o antes si se considera clínicamente necesario). Se deben estudiar los posibles signos de hipertiroidismo fetal detectados por ultrasonografía: taquicardia fetal (frecuencia cardíaca > 170 lpm, persistente durante más de 10 min), restricción del crecimiento intrauterino, presencia de bocio fetal, edad ósea avanzada, signos de insuficiencia cardíaca congestiva o hidropesía fetal.

Si se plantean dudas, se puede recurrir a la determinación de las HT en la cordocentesis. Se trata de una técnica con complicaciones potenciales (2% de riesgo de muerte fetal). Las diferentes guías reservan la cordocentesis ante un bocio fetal cuya madre esté tomando AT y no se pueda establecer con seguridad si se trata de un hipertiroidismo o un hipotiroidismo fetal, y siempre en un centro experimentado.

El tratamiento debe basarse en AT administrados a la madre, ya que atraviesan la placenta libremente. Si se trata de un HF en una gestante mal controlada, simplemente habrá que ajustar su tratamiento. Si, por el contrario, la madre está normofuncional por tratamiento ablativo previo, y solo el feto presenta la situación de hiperfunción, se administrará a esta MTZ, comenzando con dosis de 10-20 mg/día. Se debe monitorizar el tratamiento cada 4-5 días, según la frecuencia cardíaca fetal y la evolución del bocio, con el objeto de no sobredosificar al feto y ocasionar un hipotiroidismo fetal. Si la madre, al administrarle los AT, desarrollase un hipotiroidismo, le administraremos levotiroxina que, al atravesar mínimamente la placenta, compensará ese hipotiroidismo sin afectar al feto. Esta sería la única circunstancia en la que se podría emplear la pauta bloqueo-sustitución.

Afectación neonatal

El hipertiroidismo neonatal tiene lugar en el 1-5% de los hijos de gestantes con EGB. Se presenta cuando la madre padece una EGB activa con títulos de TRAb estimulantes, elevados en el último trimestre. Durante la gestación, el feto se mantiene normofuncional por el efecto de los AT que recibe la madre. Los AT tienen una vida media de 24-72 h, por lo que transcurrido ese tiempo dejan de actuar sobre el tiroides fetal, que queda expuesto a los TRAb maternos que pueden persistir hasta 12 semanas tras el parto.

El hipotiroidismo neonatal ocurre en hijos de madres con EGB mal controlada, donde las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas, a las que han sido expuestos durante la gestación, han ocasionado una supresión de la secreción de TSH que origina un hipotiroidismo secundario al nacimiento, transitorio o incluso definitivo.

Hipertiroidismo en la lactancia

Se debe guiar por los mismos principios que en la mujer no embarazada. Se recomienda tomar los AT en dosis fraccionada justo después de cada toma de lactancia. El uso de I^{131} está contraindicado durante la lactancia. Si es requerido, se puede usar si la leche materna se extrae y se desecha durante 3-4 días antes de reanudar la lactancia.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El hipertiroidismo subclínico se define como el descenso de TSH con niveles de T4 y T3 normales independientemente de la presencia o ausencia de síntomas. En general se clasifica como hipertiroidismo subclínico grave ($TSH < 0,1$ mUI/l) o leve ($TSH 0,1-0,4$ mUI/l). La prevalencia varía según la edad, sexo, etnia y presencia de yodo. Un estudio europeo ha marcado su prevalencia en un 0,63-1,5%, siendo más frecuente en mujeres y áreas con déficit de yodo.

Para el diagnóstico es fundamental excluir causas de descenso de TSH, como la administración de contrastes yodados, fármacos (glucocorticoides, biotina, etc.), enfermedades hipofisarias, elevación hCG, etc. En ocasiones se resuelve de forma espontánea (5-12% de los casos), por lo que se recomienda una nueva medición a los 3-6 meses para confirmar el diagnóstico. La progresión hacia el hipertiroidismo clínico ocurre con una tasa anual de 0,5-7%, siendo más frecuentes los casos graves. La causa más común de hipertiroidismo subclínico persistente es la presencia de un BMNT seguido de la EGB, sobre todo en mujeres jóvenes tratadas previamente con AT.

La presencia de síntomas varía desde la ausencia hasta la clínica de hipertiroidismo franco con arritmias cardíacas, intolerancia al calor, insomnio, temblores, etc.

Las diferentes guías recomiendan un abordaje integral e individualizado para valorar el tratamiento. El hipertiroidismo subclínico se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular, con aumento demostrado de casos de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Se ha observado una disminución de la masa ósea en mujeres posmenopáusicas sin una relación consistente en todos los estudios con el aumento de fracturas. Ocurre igualmente con la asociación con demencia, donde algunos estudios sí apuntan a un avance del deterioro cognitivo. El tratamiento está indicado sobre todo en las personas mayores de 65 años, pero surgen dudas con el grupo de menor edad. Algunos pacientes con EGB pueden remitir espontáneamente, por lo que la observación en este grupo es razonable.

Las opciones de tratamiento son las mismas que en el hipertiroidismo clínico, incluyen AT, cirugía y terapia con yodo. El tratamiento a bajas dosis con AT durante un tiempo elevado es adecuado frente al uso de yodo en EGB o BMNT. La cirugía estará indicada si hay síntomas compresivos o sospecha de patología nodular maligna. Los síntomas adrenérgicos se pueden controlar con β -bloqueantes. Si se decide no iniciar mediación, se debe realizar un seguimiento cada 3-6 meses. Las recomendaciones de tratamiento se resumen en la [tabla 7](#).

Tabla 7. Indicación de tratamiento en el hipertiroidismo subclínico

	TSH < 0,1 mUI/MI	TSH 0,1-límite inferior laboratorio
Edad > 65 años	Tratar	Tratar
Edad < 65 años (A)	No tratar	No tratar
Asintomático	Considerar tratamiento	Observar

Tabla 7. Indicación de tratamiento en el hipertiroidismo subclínico

Enfermedad cardíaca	Tratar	Considerar tratamiento
Osteoporosis	Tratar	Considerar tratamiento
Menopausia sin estrógenos o bisfosfonatos	Tratar	Considerar tratamiento
Síntomas de hipertiroidismo	Tratar	Considerar tratamiento

A: excepción en mujeres embarazadas, ver apartado correspondiente.

CRISIS TIROTÓXICA

La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una entidad poco frecuente y su diagnóstico es fundamentalmente clínico, basándose en escalas como la *Burch-Wartofsky Point Scale*. Se caracteriza por manifestaciones muy graves de tirotoxicosis y presenta una mortalidad del 10-30%. El tratamiento debe instaurarse lo más precozmente posible y comprende las siguientes medidas:

1. Frenar la síntesis de hormonas tiroideas:
 - AT a dosis de choque: el PTU es el fármaco de elección, ya que a diferencia del MTZ inhibe la conversión periférica de T4 en T3. Se deben emplear a dosis altas. En caso de que no se tolere la vía oral, se pueden administrar triturados, por sonda o por vía rectal. Se inicia con dosis de carga de PTU 600-1000 mg o MTZ 60-100 mg, seguido de 200-400 mg de PTU/6 h o MTZ 20-40 mg/6 h.
2. Disminuir la liberación de hormonas tiroideas:
 - Iodo inorgánico: se debe administrar 1 o 2 h después de los AT para evitar que la sobrecarga de yodo aporte sustrato para la síntesis de las hormonas tiroideas. Se aconseja Lugol, 8 gotas/6 h por vía oral o solución saturada de yoduro potásico, 4-5 gotas/6 h. Se han descrito lesiones en la mucosa esofágica o duodenal e incluso hemorragias tras la administración de Lugol, por lo que es aconsejable tomarlo diluido y con las comidas. Si no es posible la vía oral, puede utilizarse una solución de yoduro sódico por vía intravenosa a dosis de 0,5-1 g/12 h de forma lenta.
3. Inhibir la conversión periférica de T4 en T3:
 - Contrastes orales: se utiliza preferentemente el ácido iopanoico (Colegraf[®]) y el ipodato sódico (Orografin[®]). La dosis recomendada es de 1-2 g/día por vía oral.
 - Corticoesteroides: se utiliza hidrocortisona o equivalentes por vía intravenosa a una dosis inicial de 300 mg, seguida de 100 mg/8 h.
4. Inhibición adrenérgica:
 - β -bloqueantes: propranolol 0,5-1 mg intravenoso cada 5 min, con monitorización del paciente, hasta alcanzar una reducción de la frecuencia aceptable y luego continuar 5-10 mg/h. Si es posible, administrarlo por vía oral, 20-80 mg/6 h.
5. Eliminación de las hormonas tiroideas circulantes:
 - Mediante diálisis, plasmaféresis o hemoperfusión. Indicado en los pacientes con mala respuesta al tratamiento convencional.
 - Secuestradores de los ácidos biliares: colestiramina 4 g/4 h, interfiere la circulación enterohepática y la reabsorción de hormonas tiroideas.
6. Otras medidas generales:
 - Fluidoterapia: se necesitan de 3 a 5 l en 24 h por vía intravenosa, evitando sobrecarga en casos de insuficiencia cardíaca.
 - Diuréticos, digoxina y oxigenoterapia si existe insuficiencia cardíaca.
 - Antitérmicos: medidas físicas, antipiréticos (evitar aspirina o derivados, ya que pueden desplazar las hormonas tiroideas de la unión a las proteínas).
 - Glucosa y vitaminas: se debe administrar suficiente cantidad de glucosa, ya que se produce una rápida depleción de glucógeno hepático y de vitaminas hidrosolubles.

INFOGRAFÍA

HIPERTIROIDISMO

Introducción



El hipertiroidismo es el estado clínico que resulta del exceso de hormonas tiroideas. La incidencia en Europa es de 51,04 por 100.000 habitantes/año. Existen diversas causas, siendo la más frecuente la enfermedad de Graves-Basedow, seguida del bocio multinodular tóxico. El diagnóstico etiológico es primordial para decidir el manejo terapéutico correcto.

La enfermedad de Graves-Basedow es una enfermedad sistémica autoinmune causada por anticuerpos IgG circulantes que se unen y activan la proteína G del receptor de la TSH. Representa el 60-80% de todas las causas. La distribución por sexo es claramente femenina, con una relación 10:1, con pico de incidencia de 40-60 años.

Causas

El hipertiroidismo puede clasificarse según su origen:



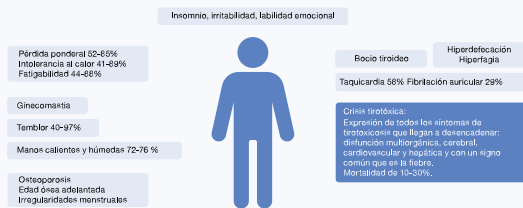
1. Enfermedades primarias tiroideas:

- Enfermedad de Graves-Basedow (EOB).
- Bocio multinodular/adenoма tóxico.
- Tirotoxicosis.
- Efecto Jod-Graves.
- Hipertiroidismo por fármacos.
- Mutación activadora proteína G_s.
- Mutación activadora del receptor TSH.

2. Hipertiroidismo extratiroideo:

- Adenoma productor de TSH.
- Resistencia a las hormonas tiroideas.
- Elevación de β-hCG: coriocarcinoma, mola hidatiforme, hiperemesis gravídica.
- Tirotoxicosis facticia o sobretiraje.
- Tijado tiroideo ectópico: metastásis, cáncer folicular o estroma ovárico.

Clínica



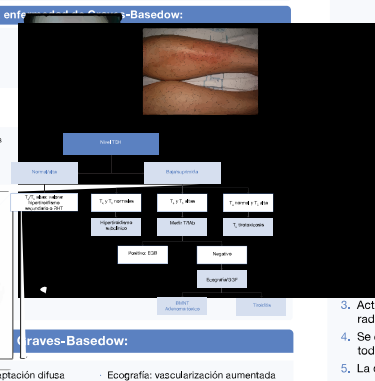
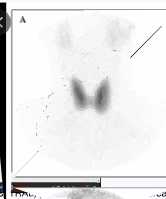
Existen síntomas específicos de la enfermedad de Graves-Basedow:

Orbitopatía, Dermopatía y acropatías.

Diagnóstico

- Anamnesis: historia de síntomas, antecedentes personales y familiares.
- Exploración física: auscultación y palpación del tiroideo. Toma de temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca. Movimientos oculares.
- Laboratorio:

Niveles suprimidos de T4 libre (T4L) y T3 libre (T3L). Se elevan a los niveles suprimidos.



Infografía.

Amaya Barragán Angulo, Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
María Elena López Alaminos, Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
Francisco Javier Acha Pérez, Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow:

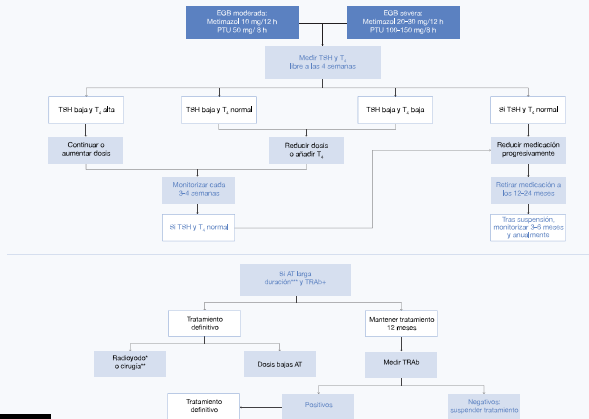
Los antitiroideos (AT), radioyodo y la cirugía son las posibilidades actualmente:

La primera línea del tratamiento son los AT; el metimazol es el más utilizado en España. Utilizando el propiltiouracilo (PTU) de segunda línea en primer trimestre de gestación.

Efectos secundarios más frecuentes: exantema, urticaria, artralgias. Muy raros: agranulocitosis, hepatitis y vasculitis.

El tratamiento debe mantenerse 12-18 meses.

Si aparecen efectos secundarios o imposibilidad de retirada de los AT por persistencia, se debe valorar la terapia con cirugía o radioyodo.



Tirotoxicosis y gestación:

El diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo gestacional transitorio (no tratamiento) o enfermedad de Graves-Basedow.

En la enfermedad de Graves-Basedow, el PTU será el fármaco de elección en primer trimestre y metimazol, posteriormente.

Mantener el nivel de T4L en el límite superior con la menor dosis farmacológica posible.

Reducir la T4L y la TSH cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento y cada 4-6 semanas cuando el paciente esté en objetivos.

El uso de TRAb se realizará al inicio de la gestación y a las 16-22 semanas, atraviesan la placenta, y altos valores se han asociado a mayor riesgo fetal.

Tratamiento...

El hipertiroidismo es debido al aumento de hormonas tiroideas. La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente.

Es primordial realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre todas las causas.

- Actualmente el tratamiento de elección son los fármacos de antitiroideos, relegando el tratamiento con radioyodo o cirugía en casos refractarios o efectos secundarios.
- Se debe realizar un seguimiento muy estrecho en la enfermedad de Graves-Basedow en el embarazo, sobre todo si los TRAb están elevados por la posible afectación neonatal.
- La crisis tiroidea es una emergencia clínica con alto riesgo de mortalidad.

AUTOEVALUACIÓN

TEST

Bibliografía

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-86.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016 27;388(10047):906-18.
- Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine – a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986-93.
- Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(12):3704-20.
- Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2021;10(4):269-84.

7. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J* 2019;8(4):173-85.
8. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7(2):55-66.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-89.
10. Tsai K, Leung AM. Subclinical Hyperthyroidism: A Review of the Clinical Literature. *Endocr Pract* 2021;27(3):254-60.