

TIROIDES

Hipotiroidismo

M.^a Guadalupe Guijarro de Armas. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Paloma Iglesias Bolaños. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

María Merino Viveros. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

ÍNDICE

- DEFINICIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO
- DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO
- TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO
- ASPECTOS ESPECIALES DEL HIPOTIROIDISMO
- INFOGRAFÍA
- AUTOEVALUACIÓN

DEFINICIÓN

El hipotiroidismo es una situación clínica en la que existe una insuficiente producción de hormonas tiroideas. Esta situación puede estar producida por patología a nivel de la glándula tiroides (hipotiroidismo primario [HP]) o por insuficiente estimulación de un tiroides normal debido a enfermedad hipotálamo-hipofisaria o por defectos congénitos en la molécula de TSH (hipotiroidismo central o secundario [HC]). En torno al 99% de los casos de hipotiroidismo son de origen primario y menos del 1% se deben a déficit de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) u otras causas.

- Cuando se produce el fallo en la glándula tiroides, hablamos de hipotiroidismo primario, del que distinguimos dos formas:
 - **Hipotiroidismo subclínico:** aumento de tirotrópina (TSH) en presencia de concentraciones séricas normales de tiroxina libre (T4l) y triyodotironina libre (T3l).
 - **Hipotiroidismo franco o manifiesto:** aumento de TSH con disminución de T4l.
- Fallo del eje hipotálamo-hipofisario: se denomina hipotiroidismo central (HC). Los niveles de TSH se encuentran disminuidos, bien por déficit en su producción a nivel hipofisario (hipotiroidismo secundario [HS]) o por un fallo en la secreción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) por parte del hipotálamo (hipotiroidismo terciario [HT]).
- Otras situaciones menos frecuentes de hipotiroidismo serían la resistencia a hormonas tiroideas o el hipotiroidismo por consumo, que se abordarán a lo largo de este capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

El hipotiroidismo representa uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, con predominio en el sexo femenino en una proporción entre 5 y 8 veces superior a los hombres. La estimación de la incidencia varía según la población estudiada. En EE. UU., el 0,3% de la población presenta hipotiroidismo manifiesto y un 4,3%, hipotiroidismo subclínico. Esta prevalencia aumenta por encima de 60 años en ambos sexos.

En España, datos del estudio Di@bet muestran que una gran proporción de la población adulta de nuestro país (9,1%) padece hipotiroidismo. Dicha prevalencia viene dada en mayor medida por el hipotiroidismo tratado (4,2%) y las formas subclínicas de hipotiroidismo (4,6%), mientras que el hipotiroidismo sin tratamiento clínico (0,3%) fue infrecuente. La prevalencia en mujeres fue mayor que en hombres (2% y 0,2%, respectivamente).

Respecto a la prevalencia de hipotiroidismo congénito, en los programas de cribado neonatal se identifica hipotiroidismo (sobre

todo primario) en 1 de cada 3.000 nacimientos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son muy diversas, pudiendo afectar a todos los sistemas del organismo. La severidad del cuadro clínico dependerá del grado de déficit hormonal. A continuación pasamos a detallar síntomas y signos en los diferentes órganos.

- **Piel y anejos:** el hipotiroidismo produce una acumulación de ácido hialurónico que altera la composición de la sustancia de base en la dermis y en otros tejidos. Este material es higroscópico y produce un edema mucinoso que es el responsable de los rasgos engrosados y del aspecto edematoso (mixedema) en el hipotiroidismo florido. Este edema mucinoso no deja fóvea a la presión y se suele hacer más manifiesto alrededor de los ojos, en el dorso de las manos y pies y en las fosas supraclaviculares. Se produce macroglosia y engrosamiento de mucosas faríngea y laríngea. Además del aspecto edematoso, la piel está pálida y gris como resultado de la vasoconstricción cutánea. La hiper胡萝卜素emia da a la piel un tinte amarillento que se observa sobre todo en las palmas de las manos, pero no produce ictericia en las escleróticas. La secreción de las glándulas sudoríparas y sebáceas está reducida, lo que lleva a que la piel esté reseca y áspera. Las heridas cutáneas cicatrizan despacio. Suele haber mayor tendencia a la aparición de hematomas por fragilidad capilar. El cabello y vello corporal están secos y quebradizos, sin brillo y tienden a caerse. Se puede perder vello de las zonas temporales de las cejas, aunque esto no es específico del hipotiroidismo. Las uñas están quebradizas y crecen lentamente.
- **Sistema cardiovascular:** el gasto cardíaco en reposo está disminuido por la reducción tanto del volumen sistólico como de la frecuencia cardíaca, lo que refleja la pérdida de los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de las hormonas tiroideas. La resistencia vascular periférica en reposo está alterada y el volumen sanguíneo, disminuido. Estas alteraciones hemodinámicas producen una disminución de la tensión diferencial, una prolongación del tiempo de circulación y una disminución del flujo sanguíneo a los tejidos. En el hipotiroidismo primario grave, la silueta cardíaca está aumentada de tamaño y los tonos cardíacos tienen una intensidad disminuida. Estos hallazgos son la consecuencia del derrame del saco pericárdico con líquido rico en proteínas y en glucosaminoglucanos. El derrame pericárdico rara vez es de suficiente magnitud como para producir taponamiento. Los cambios electrocardiográficos incluyen bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, baja amplitud de ondas P y del complejo QRS, alteraciones en el segmento ST y ondas T aplanadas o invertidas.
- **Aparato respiratorio:** la afectación mixedematosa de la musculatura y la depresión de los estímulos ventilatorios contribuyen a la hipoventilación. Puede coexistir apnea obstructiva del sueño como resultado de la macroglosia. La aparición de derrame pleural rara vez condiciona la aparición de insuficiencia respiratoria.
- **Aparato digestivo:** aunque la mayoría de los pacientes experimentan un modesto aumento de peso, el apetito suele disminuir. El aumento de peso se debe en parte a la retención de líquido, al depositarse glucoproteínas en los tejidos hidrófilos, aunque generalmente no excede el 10% del peso corporal. La actividad peristáltica disminuye, por lo que suele ser frecuente el estreñimiento. El edema intersticial puede condicionar la aparición de malabsorción. La presencia de ascitis es infrecuente. Hasta un tercio de los pacientes con hipotiroidismo presentan anticuerpos contra células parietales y atrofia de la mucosa gástrica. Estos pacientes suelen requerir mayores dosis de tratamiento con levotiroxina. La celiaquía es cuatro veces más frecuente en hipotiroidismo cuando se compara con la población general. Las concentraciones de transaminasas pueden estar elevadas, probablemente por una disminución de su eliminación.
- **Sistema nervioso central y periférico:** en la deficiencia de hormonas tiroideas se retrasan todas las funciones intelectuales, incluida el habla. Existe pérdida de iniciativa, somnolencia y los defectos de memoria son frecuentes. En pacientes de edad avanzada el cuadro puede confundirse con demencia senil. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes son de tipo depresivo o paranoide y pueden llegar a producir agitación (locura mixedematosa). Son habituales los dolores de cabeza. También puede aparecer alteración de la visión nocturna e hipoacusia de percepción por mixedema del octavo par craneal. El depósito de glucosaminoglucanos a nivel del nervio mediano puede producir síndrome del túnel carpiano. Se ha asociado el hipotiroidismo a diversas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, aunque sin establecer un claro vínculo etiológico.
- **Sistema muscular:** son frecuentes la rigidez y los dolores musculares que empeoran con temperaturas frías. El retraso de la contracción y la relajación muscular produce una lentitud de movimientos y un retraso en los reflejos osteotendinosos. La masa muscular puede estar aumentada o disminuida debido al mixedema intersticial. Puede haber mioclonías. El electromiograma (EMG) puede ser normal o mostrar descargas desordenadas, hiperirritabilidad y potenciales de acción polifásicos. La creatina fosfoquinasa derivada del músculo esquelético estará elevada en función de la severidad del hipotiroidismo.
- **Sistema esquelético:** metabolismo de calcio y fósforo. Las hormonas tiroideas son esenciales para el normal crecimiento y maduración del esqueleto. Antes de la pubertad desempeñan un papel fundamental en la maduración del hueso. Su déficit en las primeras fases de la vida conlleva un retraso y desarrollo anormal de los centros epifisarios de la osificación

(disgenesia epifisaria). La alteración del crecimiento lineal produce un enanismo en el que las extremidades son desproporcionadamente cortas en relación con el tronco, pero los cartílagos de crecimiento no están afectados. Los niños con hipotiroidismo prolongado, incluso después de un tratamiento adecuado, no alcanzan la talla diana. Las concentraciones séricas de calcio y fosfato son normales, aunque el calcio puede estar ligeramente elevado. La excreción urinaria de calcio disminuye y los niveles de PTH se encuentran a menudo ligeramente incrementados.

- **Función renal:** metabolismo de agua y electrolitos. El hipotiroidismo produce una disminución de flujo sanguíneo renal, tasa de filtración glomerular y capacidad tubular reabsortiva. La concentración de creatinina es normal y el ácido úrico puede estar elevado. La deficiente excreción renal de agua y su retención en los tejidos dan lugar a un aumento del agua corporal total a pesar de la disminución del volumen plasmático. Este aumento del agua explica la hiponatremia que se produce en ocasiones como consecuencia del aumento de la concentración de sodio intercambiable.

- **Sistema hematopoyético:** como respuesta a la disminución de las necesidades de oxígeno y a la disminución de la producción de eritropoyetina, la masa eritrocitaria está disminuida. La manifestación más frecuente es una anemia normocítica normocrómica leve. Con menor frecuencia, la anemia es macrocítica, algunas veces por déficit de B12, anemia perniciosa o déficit de ácido fólico. El recuento de leucocitos es normal y el número de plaquetas adecuado, aunque su adhesividad puede estar alterada y favorecer las hemorragias.

- **Función hipofisaria y suprarrenal:** en el hipotiroidismo primario de larga evolución, la hiperplasia de células tirotropas puede hacer que la hipófisis aumente de tamaño, lo que raramente afectará a la función de otras células hipofisarias. Los pacientes con hipotiroidismo grave pueden tener la prolactina sérica aumentada estimulada por la TRH, pudiendo presentar galactorrea.

La hormona de crecimiento no está regulada por las hormonas tiroideas, pero el estado tiroideo influye sobre el eje de la hormona de crecimiento. Los niños hipotiroideos presentan un retraso en el crecimiento, y la respuesta de la hormona del crecimiento al estímulo puede ser inferior a la normal.

En el hipotiroidismo primario grave y de larga evolución, la función hipofisaria y suprarrenal pueden estar secundariamente disminuidas, y se puede precipitar una insuficiencia suprarrenal por estrés o por el tratamiento sustitutivo rápido con hormona tiroidea. La tasa de recambio de aldosterona está disminuida, pero el nivel plasmático es normal. La actividad de renina plasmática está disminuida y la sensibilidad a la angiotensina II aumentada, lo cual contribuye a la asociación de hipertensión con hipotiroidismo.

- **Función reproductora:** el hipotiroidismo infantil no tratado induce la falta de madurez sexual y el hipotiroidismo juvenil provoca retraso en el inicio de la pubertad, seguido de ciclos anovulatorios en niñas. Paradójicamente, puede causar también desarrollo sexual precoz y galactorrea, debido a una elevación de la TSH que estimula el receptor de la hormona luteinizante (LH) y a la elevación de TRH, que inicia la liberación excesiva de prolactina. Los hombres con hipotiroidismo pueden presentar disminución de la libido, oligospermia y disfunción eréctil. En mujeres aparece disminución de la libido e insuficiencia en la ovulación. La secreción de progesterona es inadecuada y la proliferación endometrial persiste, y ello causa menstruación irregular y a veces excesiva. La fertilidad disminuye y pueden producirse abortos espontáneos y partos prematuros.

- **Metabolismo energético:** la reducción del metabolismo energético y de la producción de calor se refleja en un bajo índice metabólico basal, disminución del apetito, intolerancia al frío y temperatura corporal basal ligeramente baja. Tanto la síntesis como la degradación de proteínas están disminuidas, especialmente la degradación, por lo que el equilibrio nitrogenado suele ser positivo. El hipotiroidismo se asocia con una disminución en la liberación de glucosa al músculo esquelético y al tejido adiposo. Las hormonas tiroideas estimulan la expresión del transportador sensible de glucosa (GLUT4), cuyos niveles están disminuidos en el hipotiroidismo. Sin embargo, el hipotiroidismo también se ha asociado con una menor gluconeogénesis. En general, el efecto neto de estas influencias del hipotiroidismo sobre las concentraciones séricas de glucosa es mínimo. La degradación de la insulina se hace más lenta y es posible que la sensibilidad a la insulina exógena aumente. Tanto la síntesis como la degradación de los lípidos está disminuida, especialmente esta última, por lo que el efecto neto es una acumulación de lípidos, especialmente de baja densidad (LDL) y de triglicéridos. Cada día se reconoce en mayor medida el papel de adipocinas como leptina, adiponectina y resistina en la regulación metabólica, así como su potencial interacción con las hormonas tiroideas. Estudios realizados en ratones han demostrado que la leptina regula la adaptación central entre el estado de hambre y saciedad, y que la reducción de esta conduce a depresión del eje tiroideo.

En la [tabla 1](#) se muestran los síntomas o signos más frecuentes en función de cada órgano o sistema del organismo.

Tabla 1. Efectos del hipotiroidismo en el organismo

Piel y anejos	Piel seca, edematosa
Sistema cardiovascular	Bradicardia, disminución del gasto cardíaco, derrame pericárdico
Aparato respiratorio	Hipoventilación

Tabla 1. Efectos del hipotiroidismo en el organismo

Aparato digestivo	Estreñimiento, edema, malabsorción
Sistema nervioso central y periférico	Retrasos de funciones intelectuales, síndrome del túnel carpiano
Sistema muscular	Dolor y rigidez muscular, mioclonías, disminución de reflejos
Sistema esquelético	Retraso del crecimiento
Función renal	Hiponatremia
Sistema hematopoyético	Anemia, alteración de la coagulación
Función hipofisaria y suprarrenal	Retraso del crecimiento, insuficiencia suprarrenal, hipertensión
Función reproductora	Retraso puberal, alteraciones menstruales, disfunción eréctil, infertilidad
Metabolismo energético	Disminución gluconeogénesis, equilibrio nitrogenado positivo, aumento de LDL
Otros	Cansancio, disminución del gasto metabólico basal, ganancia de peso

CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

En la [tabla 2](#) se muestra el resumen de las distintas causas de hipotiroidismo que iremos detallando a continuación.

Tabla 2. Causas de hipotiroidismo

1. Hipotiroidismo primario

• ADQUIRIDO

- Tiroiditis de Hashimoto
- Deficiencia de yodo
- Exceso de yodo
- Fármacos que bloquean la síntesis o liberación de T4
- Destrucción tiroidea inducida por fármacos (p. ej., interferón α , interleucina 2, inhibidores tirosina cinasa, bloqueantes CTLA4 o PD1)
- Amiodarona
- Bociógenos
- Infiltración tiroidea (amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, cistinosis, esclerodermia, Riedel)
- Postablación por I^{131} , cirugía o radioterapia por neoplasia maligna no tiroidea
- Hipotiroidismo transitorio

• CONGÉNITO

- Transporte de yoduro o defecto de utilización (mutación de NIS o pendrina)
- Deficiencia de yodotirosina deshalogenasa
- Trastornos de la organificación (deficiencia o disfunción de TPO)
- Defectos en la síntesis o transformación de tiroglobulina
- Agenesia o displasia de tiroides
- Defectos del receptor de TSH
- Anomalías de la proteína GS tiroidea (pseudohipoparatiroidismo tipo 1a)

2. Hipotiroidismo por consumo

3. Anomalías en la conversión de tiroxina a triyodotironina

4. Hipotiroidismo central

• ADQUIRIDO

- Origen hipofisario (secundario)
- Trastornos hipotalámicos (terciario)
- Bexaroteno
- Dopamina o enfermedad grave

• CONGÉNITO

- Deficiencia de TSH o anomalía estructural
- Anomalía del receptor de TSH

5. Resistencia a hormonas tiroideas

Hipotiroidismo primario adquirido

Hipotiroidismo autoinmune (HA) o tiroiditis de Hashimoto (TH)

La autoinmunidad es responsable de más del 90% de hipotiroidismo no yatrógeno en países con yodo suficientes. La incidencia

anual es de alrededor de 80 por cada 100.000 hombres y 350 por cada 100.000 mujeres. La media de inicio suele estar entre los 40 y 60 años, aunque todas las edades pueden estar afectadas. Se distinguen dos formas de TH: bociosa y atrófica. Ambas se diferencian por el grado de infiltración linfocítica, fibrosis e hiperplasia de células foliculares de la glándula, pero la fisiopatología es la misma. La forma atrófica se presenta como hipotiroidismo sin bocio. Casi todos los pacientes con HA presentan anticuerpos circulantes contra la tiroglobulina (AcTg, 80-90%) y la peroxidasa (AcTPO, 90-100%). Hasta un 20% tienen anticuerpos contra el receptor de TSH, que bloquean el receptor en lugar de estimularlo, como ocurre en la enfermedad de Graves. En muy pocos pacientes se produce un cambio de un tipo de anticuerpo por otro, lo cual da lugar a alternancia entre hipotiroidismo e hipertiroidismo.

En cuanto a la fisiopatología, se considera que la causa más importante de destrucción autoinmunitaria de las células foliculares tiroideas es la lesión tisular mediada por linfocitos T. Los linfocitos T CD8 aumentan a lo largo de la evolución de la enfermedad y reconocen tanto la Tg como la TPO. La apoptosis es una vía adicional de destrucción de células tiroideas.

En la TH, las células foliculares de la glándula tiroides expresan tanto Fas (CD95) como el ligando de Fas (CD95L) y, por lo tanto, pueden autodestruirse cuando estas moléculas interactúan. Se produce asimismo un aumento en el número de linfocitos Th17 intratiroides, lo cual indica el papel patógeno de este subgrupo de linfocitos T proinflamatorios. Aparte de la actividad de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH, que pueden inducir hipotiroidismo neonatal temporal después de su transferencia a través de la placenta, no ha quedado aclarado el papel patogénico de los anticuerpos en el HA. No se han asociado trastornos neonatales con presencia de valores altos de autoanticuerpos anti-TPO o anti-Tg en madres, lo cual indica que es probable que cualquier papel de lesión tisular sea secundario a una fase inicial de daño mediado por linfocitos T, que permite a los autoanticuerpos acceder a sus antígenos diana.

Existe susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad, siendo más prevalente en pacientes con historia familiar de HA y de otras enfermedades autoinmunes como la insuficiencia adrenal, diabetes tipo 1 (DM1), anemia perniciosa, miastenia grave, celiaquía, artritis reumatoide, vitíligo, esclerosis múltiple o lupus, entre otras. Además, se ha visto mayor prevalencia en pacientes con síndrome de Down y síndrome de Turner. La TH se asocia a HLA DR3 y en menor medida a HLA DR4. Los polimorfismos en el gen PD1 también confieren predisposición genética y, en menor medida, los polimorfismos en el gen CD40. También se ha descrito una combinación de nuevos marcadores asociados a un mayor riesgo de progresión desde el estado de positividad para TPO hasta el hipotiroidismo, entre ellos un polimorfismo en el gen MAGI3.

Además de la susceptibilidad genética, existen factores de riesgo no genéticos como sería el sexo femenino, la edad, la alta ingesta de yodo, el déficit de selenio, la gestación, la irradiación local, el tratamiento con citocinas (IL-2 o INF- α), los nuevos tratamientos contra el cáncer de tiroides como los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) y el sunitinib, bloqueantes contra la proteasa 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4), como ipilimumab, y bloqueantes PD1 como el pembrolizumab o nivolumab. El tabaquismo se asocia a un menor riesgo de HA, aunque los distintos estudios son controvertidos. Parece que disminuye el riesgo de hipotiroidismo y aumenta el de hipertiroidismo. El consumo moderado de alcohol también parece tener efecto protector. No hay evidencia directa respecto a que las infecciones causen HA en los seres humanos, aunque existe alguna evidencia de que el virus de la hepatitis C puede precipitar la enfermedad tiroidea en pacientes predispuestos. Además, el seguimiento de pacientes con tiroiditis subaguda después de una infección viral ha proporcionado evidencias de que a largo plazo se produce hipotiroidismo en alrededor del 15% de los pacientes, pudiendo tener alguno de estos casos una base autoinmune.

En cuanto a la clínica, el bocio es la característica más relevante de la TH en su forma bociógena. Se detecta por la exploración física o por ecografía. Suele tener un tamaño moderado, con una consistencia firme, y se moviliza con la deglución. La superficie es lisa o lobulada. Están aumentados de tamaño los dos lóbulos, pero la glándula puede ser asimétrica. En la forma atrófica, que se considera el resultado final de la destrucción autoinmunitaria del tiroides, no se observa bocio. El bocio no tratado se mantiene sin cambios o aumenta gradualmente de tamaño a lo largo de los años. Las manifestaciones del hipotiroidismo varían y, con frecuencia, se desarrollan durante un período de años en pacientes que inicialmente eran eutiroides. El linfoma tiroideo aparece casi exclusivamente en casos de TH subyacente. La presencia de TH concomitante puede ser un factor pronóstico favorable en pacientes con cáncer de tiroides. En ocasiones, pacientes con HA desarrollan hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow (EGB).

El diagnóstico de TH se confirma por la presencia de anticuerpos antitiroides en el suero, generalmente a título elevados. Los AcTPO son más frecuentes y se encuentran en concentraciones más elevadas que los AcTg. Estos anticuerpos suelen persistir en el tiempo y rara vez desaparecen de forma espontánea. Su presencia predispone a un riesgo de hipotiroidismo manifiesto del 4,3% por año.

Deficiencia de yodo (bocio endémico)

El término bocio endémico se refiere a cualquier tipo de bocio que se produce en una región en la que el bocio presenta prevalencia elevada. En áreas con deficiencia moderada de yodo, la concentración sérica de T4 se encuentra generalmente en el rango inferior dentro de la normalidad, sin embargo en áreas de grave deficiencia, los valores disminuyen. Con todo, la mayoría de los pacientes de estas áreas no parecen encontrarse en un estado de hipotiroidismo por aumento de la síntesis de T3 a expensas de T4 y por un aumento de la actividad de la desyodasa tipo 1 (D1) y tipo 2 (D2) tiroideas. Es característico que la TSH se encuentre en el intervalo superior de la normalidad. La incidencia y la gravedad del bocio endémico y el estado metabólico del paciente con bocio dependen principalmente del grado de deficiencia de yodo.

Exceso de yodo

Tanto el bocio como el hipotiroidismo son a veces inducidos por administración crónica de grandes dosis de yodo, en forma orgánica o inorgánica.

El exceso de yodo puede causar HP al inhibir la organificación del yodo y la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Un sujeto sano escapa rápidamente de este efecto del yodo, pero en pacientes con alteración en la glándula tiroidea no se produce este escape y aparece HP. Los pacientes con más riesgo de desarrollar HP por exceso de yodo son aquellos con tiroiditis crónica autoinmune, tiroidectomía parcial, historia de irradiación o tiroiditis silente, posparto o subaguda.

Fármacos que bloquean la síntesis o liberación de T4

La ingesta de compuestos que bloquean la síntesis o la liberación de hormonas tiroideas causan bocio con y sin hipotiroidismo. Entre los fármacos causantes tenemos los antitiroideos, el litio, ácido paraaminosalicílico, fenilbutazona, aminoglutetimida y la etionamida.

Destrucción tiroidea inducida por fármacos

Los ITK como el sunitinib se han relacionado con una incidencia elevada de hipotiroidismo debido a la destrucción tiroidea. Otros fármacos incluidos en este apartado serían la IL-2, el INF- α o los inhibidores de los puntos de control inmunitario (CTLA4 o PD1) como el ipilimumab, pembrolizumab o nivolumab.

Amiodarona

La amiodarona es un fármaco cuyo 37% del peso es yodo. El hipotiroidismo inducido por amiodarona se debe a la imposibilidad de escape de Wolff-Chaikoff. Se presenta especialmente en mujeres con AcTPO positivos y es más prevalente en regiones con suficiente yodo. Suele aparecer a los 6-12 meses desde el inicio del tratamiento. Cuando aparece el HP, no es necesario retirar la amiodarona, se inicia tratamiento con dosis bajas de T4 (25-50 $\mu\text{g}/\text{día}$) y se ajusta la dosis hasta normalización de la TSH. En casos de autoinmunidad tiroidea positiva, el hipotiroidismo suele hacerse permanente. Por el contrario, en casos de autoinmunidad negativa, hasta el 90% de los pacientes presentan recuperación de la función tiroidea en 2-4 meses tras la retirada del fármaco, por lo que se debe reevaluar posteriormente la necesidad de mantener o no el tratamiento.

Bociógenos

Los antitiroideos (AT) están también presentes de forma natural en los alimentos. Se encuentran ampliamente distribuidos dentro de la familia Cruciferae, sobre todos en el género Brassica, que incluye repollos, nabos, col rizada o mostaza y otras plantas que no consumen las personas (forraje de animales). Es probable que el tiocianato esté presente en algunos de esos alimentos (sobre todo en el repollo). La preparación de harina de mandioca también da lugar a tiocianato. Entre los contaminantes químicos causantes de bocio e hipotiroidismo se encuentran bifenoles policlorados y derivados del resorcinol o perclorato.

Infiltración tiroidea

Existen diversos trastornos infiltrantes y fibrosantes que causan hipotiroidismo. Algunos se asocian a menudo a bocio como la tiroiditis de Riedel. Otros pueden no hacerlo como la amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, cistinosis o la esclerodermia.

Hipotiroidismo postablación por I^{131} , cirugía o radioterapia

Los pacientes intervenidos mediante tiroidectomía total desarrollarán hipotiroidismo permanente entre 2 y 4 semanas después de la cirugía. El desarrollo de hipotiroidismo tras una tiroidectomía subtotal es más variable, pudiendo aparecer a lo largo del primer año. Las hemitiroidectomías pueden producir hipotiroidismo a las 4-8 semanas, recuperándose la función tiroidea en algunos pacientes meses más tarde, mientras que en otros será necesario el tratamiento indefinido.

La terapia con radioyodo en la EGB puede causar hipotiroidismo meses o años después. La alta dosis de radioyodo que se utiliza en la mayoría de los centros produce hipotiroidismo en un número considerable de pacientes durante el primer año. Posteriormente aparece hipotiroidismo con una incidencia de 0,5-2% por año. En pacientes con bocio multinodular (BMN) tóxico o adenoma tóxico tratados con radioyodo, la incidencia de hipotiroidismo es menor. La frecuencia de hipotiroidismo viene determinada en gran parte por la dosis y por la captación de yodo radiactivo, aunque también influyen otros factores como la edad, el tamaño de la glándula, la magnitud del aumento de la hormona tiroidea y el uso de fármacos antitiroideos.

El pretratamiento con AT suele asociarse con efectividad reducida del tratamiento con radioyodo. Los AT ejercen probablemente un efecto radioprotector y se ha comprobado que aun interrumpiendo el propiltiouracilo, por lo menos 1 semana antes de administrar una dosis de radioyodo, existe un claro aumento en la tasa de fallos terapéuticos. En otras publicaciones se ha encontrado que el metimazol no modifica la eficacia del radioyodo, por lo que se sugiere que, si está indicado el tratamiento previo con AT, se utilice el metimazol para prevenir fallos terapéuticos.

La radiación externa del cuello a dosis de 25 Gy o más, también puede causar hipotiroidismo primario. El efecto es dosis-dependiente y muchos pacientes desarrollarán hipotiroidismo subclínico durante años antes de desarrollar un hipotiroidismo franco.

Hipotiroidismo transitorio

El hipotiroidismo transitorio se define como un período de disminución de T4I con concentraciones de TSH bajas, normales o elevadas, seguido de un estado eutiroideo. Esta forma de hipotiroidismo suele producirse en el contexto clínico de un paciente con tiroiditis subaguda con o sin dolor. El paciente refiere síntomas leves de hipotiroidismo, de duración entre corta y moderada, y es característica la elevación de las concentraciones séricas de TSH, aunque no excesiva. A menudo el paciente ha presentado un episodio previo de síntomas de tirotoxicosis leve o moderada. En las primeras fases de hipotiroidismo después de la tiroiditis, las concentraciones de TSH todavía pueden estar inhibidas a pesar de que la T4I es baja, debido al retraso en la recuperación de la síntesis hipofisaria de TSH, como en los pacientes con enfermedad de Graves o con nódulos tóxicos que han sido sometidos a intervención quirúrgica y que han experimentado un rápido alivio del hipotiroidismo. En esa situación, la respuesta de TSH al hipotiroidismo puede permanecer inhibida durante muchos meses; en el hipotiroidismo posterior a la tiroiditis, es infrecuente que este período dure más de 3 o 4 semanas. En las mujeres con tiroiditis posparto, un 20-30% tendrá hipertiroidismo seguido de hipotiroidismo transitorio y un 40-50% de ellas tendrá solo hipotiroidismo transitorio.

Hipotiroidismo primario congénito

Los defectos hereditarios en la biosíntesis de hormonas son una causa poco frecuente de hipotiroidismo. En la mayoría de los casos se transmite como rasgo autosómico recesivo.

- **Anomalías en el transporte de yoduro:** las anomalías en el transporte de yoduro, resultado de una alteración de dicho transporte por el mecanismo de la proteína NIS, son infrecuentes. En estos pacientes ciertas mutaciones dan lugar a una NIS de actividad reducida y, en otros casos, a NIS completamente inactiva, al impedir el transporte de la proteína y su inserción en la membrana. En los casos de mutaciones más leves de NIS, la administración de yoduro eleva la concentración de yodo plasmático e intratiroideo, permitiendo la síntesis de cantidades normales de hormonas.
- **Anomalías de la yodotirosina deshalogenasa.** El principal defecto es un deterioro de la desyodación intratiroidea y periférica de las yodotirosinas, presumiblemente debido a la disfunción del gen DEHAL1B de la yodotirosina.
- **Anomalías en la expresión o función de peroxidasa tiroidea.** La TPO es una proteína necesaria para la síntesis normal de yodotironina. En los Países Bajos se han identificado alteraciones cuantitativas o cualitativas de la TPO en 1 de cada 66.000 recién nacidos.
- **Síndrome de Pendred.** La presentación más frecuente en pacientes con síndrome de Pendred es una deficiencia en la organificación del yodo, acompañada de sordera neurosensorial. La alteración se produce en el gen PDS de codificación de la pendrina, que interviene en la secreción apical de yoduro a la luz folicular.

- **Anomalías en la síntesis de tiroglobulina.** Las anomalías en la síntesis de Tg por causas genéticas son infrecuentes. Ciertas anomalías dan lugar a terminación prematura de la traducción, mientras que otras causan deficiencias en el procesamiento de la molécula de Tg en el retículo endoplásmico.
- **Agenesia o displasia tiroidea.** Defectos en el desarrollo de la glándula tiroides son a menudo responsables del hipotiroidismo que ocurre en 1 de cada 3.000 recién nacidos. Estos defectos incluyen ausencia completa de tejido o falta de adecuado descenso de la glándula tiroides durante el desarrollo embrionario. Se conocen distintas proteínas para el desarrollo de la glándula tiroides normal. Entre ellas se encuentra el factor de transcripción PAX8 específico de la glándula tiroides, así como los factores tiroideos de transcripción 1 y 2 (TTF1 y TTF2). Las deficiencias en una o más de estas proteínas podrían explicar ciertas anomalías de desarrollo de la tiroides. La mutación en el gen humano TTF2 se ha asociado a agenesia tiroidea, paladar hendido y atresia coanal.
- **Aplasia tiroidea debida a la falta de respuesta del receptor de tirotrópina (TSH).** Se tiene conocimiento de familias en las que la hipoplasia tiroidea, las concentraciones elevadas de TSH y las reducidas de T4I se asocian a mutaciones de pérdida de función del receptor de TSH. Un segundo tipo de anomalía causante de ausencia de respuesta a las TSH es una mutación en la subunidad alfa de la proteína G, que se produce en el pseudohipoparatiroidismo de tipo 1a. Estos pacientes presentan mutaciones inactivadoras en la subunidad α de la proteína G y, en consecuencia, hipotiroidismo leve.

Hipotiroidismo de consumo

Es la denominación de una causa poco frecuente de hipotiroidismo que se ha identificado en lactantes con hemangiomas viscerales o tumores relacionados. La fisiopatología sugiere una excesiva expresión de desyodasa de tipo 3 (D3), la cual metaboliza T4 a T3 reversa y T3 a T2. En adultos se ha identificado un síndrome similar en pacientes con hemangioendoteliomas epitelioides, tumores fibrosos o tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Anomalías en la conversión de tiroxina a triyodotironina

Las enzimas que convierten la hormona precursora T4 en la forma activa T3 son la D1 y la D2, que contienen selenocisteína en su sitio activo. Una estructura en tallo-bucle en la región 3, no traducida del ARNm denominada elemento SECIS, dirige la inserción de la selenocisteína en el codón UGA, en lugar de permitir que funcione como un codón de terminación. Se han encontrado anomalías de una proteína de unión a SECIS (SECISBP2) en dos familias con T4I elevada, T3I baja y TSH alta. Los individuos afectados presentan retraso en el crecimiento en comparación con los miembros no afectados de la familia.

Hipotiroidismo central

El hipotiroidismo central se debe a deficiencia de TSH por trastornos congénitos o adquiridos del hipotálamo o de la hipófisis. La mayoría de los pacientes con HC tienen niveles bajos o inapropiadamente normales de TSH en presencia de niveles disminuidos de T4I y T3I.

Menos del 1% de los pacientes con hipotiroidismo será de causa central.

Las causas de deficiencia de TSH son de origen hipofisario (HS) o hipotalámico (HT). La mayoría de los pacientes con microadenomas están eutiroides y solo un 10-25% de los que tienen macroadenomas presentan hipotiroidismo. Otras causas de HS incluyen: tumores hipotalámicos o supraselares (germinomas, craneofaringiomas, meningiomas), causas iatrogénicas (cirugía, irradiación, fármacos, traumatismo craneoencefálico), enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis), apoplejía hipofisaria (síndrome de Sheehan), hipofisitis autoinmune, silla turca vacía o la presencia de metástasis.

En muchos casos la hiposecreción de TSH va acompañada de disminución de la secreción de otras hormonas hipofisarias. La hiposecreción aislada de TSH es menos frecuente. Además de los tumores hipofisarios, de los trastornos hipotalámicos y de otras causas similares, un HS se produce en personas que reciben bexaroteno como tratamiento de linfoma de linfocitos T. Las concentraciones de T4 disminuyen en un 50% de pacientes y se beneficiarán de tratamiento con hormona tiroidea.

La dopamina, dobutamina, glucocorticoides y enfermedades graves también pueden inhibir de manera transitoria la TSH, dando un patrón que sugiere HC. Los defectos congénitos incluyen anomalías de varios genes como el gen POU1F1 (Antes Pit1), PROP1 y HESX1. El último de estos genes codifica un factor necesario para el desarrollo del hipotálamo, hipófisis y las áreas olfatorias del cerebro. Los defectos en POU1F1 y PROP1 causan hipotiroidismo hereditario, generalmente acompañado de deficiencia de hormona de crecimiento y prolactina. Se ha identificado un paciente con un defecto familiar en el gen del receptor de TRH. Todos estos trastornos están asociados con el patrón típico de HC (disminución de T4I con TSH inapropiadamente baja). También se

han descrito defectos estructurales de la TSH, entre ellos los caracterizados por una mutación en la secuencia del péptido CAGYC de la subunidad β , necesaria para su unión con la subunidad α .

Resistencia a hormonas tiroideas (RHT)

La mayoría de los pacientes con RHT tiene una mutación en el gen que codifica el receptor β de hormona tiroidea (gen TR β , THRB) que interfiere en la capacidad de ese receptor de responder normalmente a T₃, en general a través de la reducción de su afinidad de unión a T₃. Es de herencia generalmente autosómica dominante. Ha sido identificado un reducido número de individuos con mutación en el gen TR α . La estimación de frecuencia es de 1:50.000 recién nacidos para las mutaciones en TR β .

Dos tercios de los pacientes suelen presentar bocio y refieren una combinación de síntomas de hipertiroidismo e hipotiroidismo. Con respecto al corazón, las palpitaciones y la taquicardia son más habituales que la disminución de la frecuencia cardíaca. Los pacientes también pueden mostrar retraso en el crecimiento y en la maduración esquelética. Este aspecto se ha atribuido al hecho de que los efectos de la hormona tiroidea en el corazón y huesos depende principalmente de TR α , más que de TR β , mientras que el eje hipotálamo-hipofisario es regulado fundamentalmente por TR β . Un 10% de los individuos presentan trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Se incluye como causa de hipotiroidismo, ya que la base bioquímica para el desarrollo de esta situación es una respuesta reducida a las hormonas tiroideas. El tema de la resistencia a hormonas tiroideas se detallará en este capítulo.

DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO

Dada la ausencia de especificidad de la clínica del hipotiroidismo, el diagnóstico se basa en la determinación de pruebas de laboratorio.

Pruebas basales de laboratorio

Determinación de TSH

El 99% de los casos de hipotiroidismo son de origen primario, por lo que la determinación de TSH constituye la mejor prueba de cribado de hipotiroidismo. La elevación de TSH es el indicador más precoz de disfunción tiroidea primaria; reducciones a la mitad de los niveles de T₄ inducen incrementos de hasta 100 veces en los niveles de TSH. Por eso, en el hipotiroidismo subclínico, encontraremos una determinación de T₄ aun en el rango de normalidad con TSH elevada. Conforme progresa el hipotiroidismo, la TSH aumenta, mientras que la T₄ y posteriormente la T₃ disminuyen por debajo de los límites normales, la primera más rápidamente que la segunda. La persistencia de una T₃ normal se debe en parte a la síntesis y secreción preferente de T₃ por el tejido tiroideo aún funcionando bajo el estímulo de una TSH plasmática aumentada. Además, la eficiencia de la conversión de T₄ en T₃ por la D₂ aumenta conforme se reduce la concentración sérica de T₄.

Cuando no existe sospecha clara de hipotiroidismo, pero está indicado descartar hipotiroidismo primario por otros motivos, solo será necesaria la determinación de TSH. Si se objetiva TSH elevada, se realizará la determinación de T₄. La validez de la TSH como indicador del estado tiroideo asume el funcionamiento normal de la hipófisis, la ausencia de síndrome eutiroideo enfermo o medicaciones que interfieran con la determinación de TSH, así como estabilidad en la función tiroidea.

Determinación de T₄

La T₄ generalmente se determina mediante inmunoensayo. La mayoría de los laboratorios estiman los niveles de T₄, por lo que el resultado de la T₄ puede verse afectado en situaciones que alteren los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG), como, por ejemplo, en el embarazo.

Si la clínica de hipotiroidismo es claramente sospechosa, existe bocio o el cuadro del paciente obliga a descartar hipotiroidismo central, se debe incluir la medición de niveles de T₄ además de la TSH.

En los hipotiroidismos de cualquier etiología, salvo en el hipotiroidismo por consumo y en la resistencia a hormonas tiroideas, existe una disminución de la secreción de T₄. En el caso de sospecha de hipotiroidismo central (secundario o terciario), la secreción de TSH no experimenta el incremento esperado según van disminuyendo los niveles de T₄ y el diagnóstico requiere la evaluación de ambos parámetros, TSH y T₄. En pacientes con hipotiroidismo central puede encontrarse T₄ baja o límite bajo del

rango de normalidad con TSH baja, inapropiadamente normal (para los niveles de T4l) o incluso levemente aumentada (7-15 mU/l) debido a la secreción de TSH biológicamente inactiva.

Determinación de T3

La T3 es la hormona que disminuye de forma más tardía en la evolución del hipotiroidismo, debido al incremento de conversión de T4 a T3. Además, los niveles de T3 disminuyen en situación de enfermedad, malnutrición, ayuno y el tratamiento con β -bloqueantes o corticoesteroides. Por estos motivos, la determinación de T3 no es un parámetro sensible ni específico en el diagnóstico del hipotiroidismo.

Establecer la causa del hipotiroidismo

Anticuerpos anti-TPO

La TH es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario en áreas con suficiente aporte de yodo. El 90% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune tiene AcTPO positivos, por lo que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan considerar la determinación de AcTPO en casos de hipotiroidismo primario franco o subclínico.

Test de estimulación con TRH

En casos de hipotiroidismo de origen central, para diferenciar entre causa hipotalámica o hipofisaria se realizará un estímulo de TSH con TRH. La prueba consiste en administrar 200 microgramos de TRH y medir la concentración sérica de TSH basal, a los 20 y a los 60 min. La respuesta normal será observar un incremento en los niveles de TSH de 5-30 mU/l a los 20 min y un descenso de TSH a los 60 min. La respuesta de la TSH está ausente o disminuida en casos de enfermedad hipofisaria, mientras que una respuesta de TSH normal, exagerada, retrasada o prolongada sugiere una alteración hipotalámica. En los casos en que hay afectación de ambas estructuras, el estímulo con TRH carece de utilidad. La mejor prueba para realizar este diagnóstico diferencial es el estudio de imagen de la región selar y supraselar.

Diagnóstico diferencial del hipotiroidismo

Es importante el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo con cuadros de resistencia a hormonas tiroideas, pacientes con alteraciones analíticas sin enfermedad tiroidea (durante la fase de recuperación de una enfermedad) o adenomas hipofisarios secretores de TSH (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del hipotiroidismo

Diagnóstico diferencial hipotiroidismo primario. Causas de elevación de TSH

- Fase de recuperación de síndrome eutiroides enfermo
- Fármacos: antagonistas dopaminérgicos, amiodarona, ipodato sódico
- Adenoma hipofisario productor de TSH
- Insuficiencia adrenal
- Interferencia con anticuerpos heterófilos
- Resistencia a las hormonas tiroideas

Diagnóstico diferencial hipotiroidismo central. Causas de disminución de TSH

- Hipertiroidismo primario subclínico
- Recuperación incompleta de hipertiroidismo
- Síndrome eutiroides enfermo
- Fármacos: agonistas dopaminérgicos, corticoesteroides, análogos de somatostatina

Interpretación de las pruebas y clasificación del hipotiroidismo

Los valores de normalidad de la TSH, como para cualquier otro parámetro analítico, derivan del intervalo de confianza del 95% para la determinación de TSH de al menos 120 voluntarios sanos de un área concreta, por lo que cada laboratorio debe de establecer el rango de normalidad para su población local. En la mayoría de los laboratorios, el valor superior de normalidad de TSH es e 4-5 mU/l.

El rango de TSH normal varía con la edad. Varios estudios han indicado este efecto de la edad en los niveles de TSH, la cual se

incrementa 0,3 mU/l por cada 10 años de edad por encima de los 30-39 años. El estudio NHANES III puso de manifiesto que el límite superior de TSH (percentil 97,5) en individuos de 30-35 años fue de 3,5 mU/l, 4,4 mU/l en individuos de 50-59 años, 5,9 mU/l de 70-79 años y 7,5 mU/l en mayores de 80 años. Por ello, pequeñas elevaciones de TSH en ancianos no reflejan un déficit de hormonas tiroideas, sino cambios en el set point del eje hipotálamo-hipofisario debido a la edad.

Mención aparte merecen las mujeres embarazadas o con deseo gestacional, en las que se establece un valor de normalidad de TSH en función de cada trimestre de gestación.

En la [tabla 4](#) se muestra la clasificación diagnóstica de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) según los valores de TSH.

Tabla 4. Clasificación del hipotiroidismo, según AACE/ATA 2012

	Niveles de TSH (mU/l)	T4 libre
POBLACIÓN ADULTA (18-70 años)		
Primario franco	≥ 10	T4l baja (T3l normal)
Primario grave	≥ 10	T4l baja (T3l baja)
Subclínico leve	4,5-9,9	Normales
Subclínico grave	≥ 10	Normales
Central	Baja o inapropiadamente normal	T4l baja
POBLACIÓN ≥ 70 años		
Subclínico leve	≥ 7	Normales
Subclínico grave	≥ 10	Normales
GESTANTES (ATA 2017)		
Primario franco	TSH por encima del rango específico de referencia o en su ausencia > 4	T4l baja
Primario subclínico	TSH por encima del rango específico de referencia o en su ausencia > 4	T4l normal
Hipotiroidismo aislado	Normal	T4l en percentil 5-10 del rango de referencia
NIÑOS		
Congénito. Determinación en primer cribado	≥ 30	T4l por debajo de percentil 10
Adquirido		
Primario franco	Elevada (según edad)	Baja
Primario subclínico	Elevada (según edad)	Normales
Central	Baja o inapropiadamente normal	T4l baja

Cribado hipotiroidismo primario

El cribado hace referencia a la realización de pruebas de función tiroidea en pacientes asintomáticos con riesgo de tener enfermedad tiroidea. El beneficio de realizarlo es detectar el hipotiroidismo antes de que aparezcan los síntomas. En el momento actual no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el cribado poblacional del hipotiroidismo en adultos y mujeres no embarazadas. Hay dos estrategias de cribado en individuos asintomáticos: cribado por encima de una determinada edad (cuando el riesgo del hipotiroidismo aumenta) o realizarlo en individuos con factores de riesgo ([Tabla 5](#)).

Tabla 5. Grupos de riesgo para hipotiroidismo

Dislipidemia
Hiponatremia

Tabla 5. Grupos de riesgo para hipotiroidismo

Hiperprolactinemia
Hiperhomocisteinemia
Anemia normo/macrocytaria
Elevación de CPK
Derrame pericárdico o pleural
Enfermedades autoinmunes (vitiligo, anemia perniciosa, DM1, Addison, enfermedad celíaca, fallo ovárico precoz, síndrome de Sjögren)
Síndrome de Down
Síndrome de Turner
Trauma tiroideo; cirugía de tiroides o de cuello, radioterapia, radioyodo, exposición a polibromados, bifenol policlorado, resorcinol
Fármacos; litio, amiodarona, aminoglutetimida, interferón α , talidomida, bexaroteno, estavudina
Enfermedades hipotalámicas/hipofisarias
Enfermedades granulomatosas/infiltrativas; sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis

En general, dado que no hay consenso sobre el cribado poblacional, se recomienda la medición de TSH como prueba de cribado en individuos con riesgo aumentado de hipotiroidismo como son pacientes con bocio, historia de enfermedad autoinmune, antecedente de tratamiento con yodo radioactivo y/o radiación en cabeza y cuello y/o cirugía tiroidea, antecedentes familiares de primer grado de enfermedad tiroidea autoinmune, patologías psiquiátricas y el uso de fármacos que puedan alterar la función tiroidea (como amiodarona o litio). La medición de TSH también se debe determinar en pacientes con hiperlipidemia o cambio en el patrón lipídico, hiponatremia, concentraciones elevadas de enzimas musculares, anemia macrocítica, derrame pericárdico o pleural, enfermedades hipotalámicas o hipofisarias (Tabla 5).

El cribado universal de mujeres embarazadas asintomáticas para hipotiroidismo en el primer trimestre de embarazo es controvertido. Desde las sociedades científicas más reconocidas como la American Thyroid Association (ATA), la Endocrine Society o el American College of Obstetricians and Gynecologists se recomienda el cribado selectivo según diferentes situaciones de riesgo, entre las que se incluyen: antecedentes personales de enfermedad tiroidea o signos/síntomas de disfunción tiroidea, positividad conocida de anticuerpos antitiroideos o presencia de bocio, radiación de cabeza y cuello o cirugía tiroidea previa, edad > 30 años, historia de muerte fetal, parto pretérmino o infertilidad, abortos de repetición, antecedente de embarazo múltiple (≥ 2), DM1 u otras enfermedades autoinmunes, obesidad de grado 3, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o residir en áreas de insuficiencia moderada o severa de yodo. Desde la SEEN-SEGO se argumentaron las razones a favor de un cribado universal de patología tiroidea en el primer trimestre de gestación; cada día más autores de reconocido prestigio abogan por esta estrategia, ya sea por cuestiones clínicas, de rendimiento diagnóstico o como estrategia coste-efectiva. Existe el interrogante sobre si el cribado rutinario como parte de la consulta prenatal debe realizarse en mujeres que planifican quedarse embarazadas, debido a la creciente vinculación del hipotiroidismo, incluso subclínico con deterioro del desarrollo mental de los lactantes, abortos y partos prematuros. Aunque los datos disponibles no alcanzan el umbral necesario para establecer un cribado universal, la facilidad de la prueba, el riesgo de efectos adversos y los contrastados beneficios de la intervención hacen de la realización de pruebas de función tiroidea a todas las embarazadas una opción razonable. Las recomendaciones de cribado de hipotiroidismo según los diferentes grupos expertos son:

- La ATA recomienda un cribado en mujeres y hombres > 35 años cada 5 años.
- La AACE recomienda medir TSH en pacientes mayores de 60 años, sobre todo mujeres.
- La American Academy of Family Physicians (AAFP) recomienda una evaluación periódica de pruebas de función tiroidea en pacientes ≥ 60 años.
- El American College of Physicians (ACP) sugiere que el cribado en mujeres ≥ 50 años puede estar indicado.
- El United States Preventive Services Task Force encuentra insuficiente la evidencia para recomendar a favor o en contra el cribado.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

El tratamiento de elección del hipotiroidismo es la levotiroxina (T4). Los objetivos del tratamiento con T4 son:

1. Resolver los síntomas y signos del hipotiroidismo.
2. Conseguir la normalización de los niveles de TSH.
3. Reducir el tamaño del bocio.
4. Evitar el sobretratamiento.

En condiciones normales, el tiroides de una persona sana produce diariamente 85 µg de T4. De los 33 µg de T3 que se producen, el 80% deriva de la conversión periférica de T4 a T3 y solo el 20% de T3 se produce en el interior de la glándula tiroides. Por tanto, la T4 se define como una prohormona cuya principal ventaja es que la conversión a T3 se regula fisiológicamente según las necesidades de los tejidos. La vida media de la T4 es de 7 días, por lo que la omisión de una dosis aislada carece de repercusión clínica.

Dosis de inicio de tratamiento con levotiroxina

La dosis de levotiroxina necesaria para normalizar la TSH depende de varios factores:

- La función tiroidea endógena residual.
- Edad, peso y masa magra corporal.
- El embarazo y, en mujeres en edad fértil, el deseo gestacional.
- El contexto clínico del paciente o comorbilidades.

La ATA recomienda iniciar un tratamiento con dosis de T4 de 1,6-1,8 µg/kg de peso en adultos sanos con hipotiroidismo primario y ausencia de producción tiroidea endógena residual. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico, tiroiditis autoinmune o hipotiroidismo posradioyodo precisarán dosis de inicio inferiores. En casos de hipotiroidismo de origen central, la dosis media será de 1,3 µg/kg (siempre que se haya descartado o tratado una posible insuficiencia suprarrenal). En los pacientes con cáncer de tiroides que necesitan terapias supresoras se establece una dosis de 2-2,5 µg/kg de peso y día.

Respecto a la edad, los pacientes de edad avanzada precisan dosis inferiores de levotiroxina y, al contrario, los niños y adolescentes aclaran más rápidamente la T4, por tanto, requieren dosis más elevadas en comparación con los adultos, y el eutiroidismo se debe alcanzar lo antes posible. También se ha observado un descenso en las necesidades de levotiroxina en mujeres en la posmenopausia.

La dosis de levotiroxina se correlaciona con el peso corporal y la masa magra corporal, siendo esta última el mejor parámetro predictor de necesidades de levotiroxina. Por tanto, la dosis de levotiroxina/kg de peso es proporcionalmente menor para pacientes obesos.

Las mujeres embarazadas requieren un incremento de la dosis de levotiroxina durante la gestación y reducciones de esta tras el parto.

Comorbilidades como el síndrome nefrótico o enfermedades malabsortivas (celiaquía, gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori*) incrementan las necesidades de levotiroxina. Tras la cirugía bariátrica, la pérdida ponderal y el componente malabsortivo ejercen efectos opuestos sobre las necesidades de levotiroxina, pero en general el efecto neto más común es una reducción en las necesidades de levotiroxina por la pérdida ponderal.

En cardiopatas y ancianos, independientemente de la severidad del cuadro, se debe comenzar con dosis bajas (12,5-25 µg/día), incrementando 12,5-25 µg/día cada 3-4 semanas.

En la [tabla 6](#) se muestra la dosis recomendada de inicio en función de la edad y la condición del paciente.

Tabla 6. Dosis de inicio de levotiroxina recomendadas

Edad/situación	Dosis de inicio de T4I
Hipotiroidismo primario (adultos) sin reserva endógena tiroidea	1,6-1,8 µg/kg/día 2-2,5 µg/kg/día si dosis supresora
Edad > 50-60 años	Iniciar con 25-50 µg/día
Edad > 75-80 años	Iniciar con 12,5-25 µg/día
Pacientes con enfermedad coronaria	12,5 µg/día

Tabla 6. Dosis de inicio de levotiroxina recomendadas

Embarazo (sin reserva endógena tiroidea)	2-2,4 µg/kg/día (incremento de 30-50%)
--	--

Monitorización del tratamiento

Una vez iniciado el tratamiento con hormona tiroidea, se recomienda reevaluar a las 4-8 semanas de haber iniciado el mismo, y así sucesivamente hasta que se consiga el objetivo deseado de TSH. Una vez estable, se recomienda reevaluar cada 6 meses durante 1 año y, posteriormente, de forma anual. Se aconseja una evaluación más frecuente en el embarazo si se han producido cambios en el peso, problemas de malabsorción o presencia de fármacos interferentes.

El objetivo de control de TSH en función de la edad y la situación clínica del paciente se muestra en la [tabla 7](#).

Tabla 7. Objetivo de TSH en función de la edad y situación clínica del paciente hipotiroideo tratado con levotiroxina

Edad/situación clínica	Objetivo de TSH (mU/l)
Preconcepción	< 2,5 mU/l
Embarazo	1. ^{er} trimestre < 2,5 mU/l 2.º y 3. ^{er} trimestres < 3 mU/l
Pacientes jóvenes	1-2,5 mU/l
Pacientes con edad media	1,5-3 mU/l
≤ 60 años	< 4,5 mU/l
60-70 años	< 6 mU/l
> 70 años	< 7-8 mU/l
Hipotiroidismo central	T4I en el límite alto de la normalidad
Cáncer de tiroides	Variable según el riesgo de recidiva y respuesta al tratamiento

Formulaciones de levotiroxina disponibles

La levotiroxina oral está disponible en comprimidos, en solución líquida y formulaciones líquidas contenidas en cápsulas de gel. La biodisponibilidad de las formulaciones en comprimidos es del 70-80% de la dosis tomada en ayunas (se reduce al 60% tras la ingesta), absorbiéndose a lo largo del intestino delgado (21% en duodeno, 45% en yeyuno proximal y 34% yeyuno distal e íleon). Se recomienda su ingesta en ayunas, 30-60 min antes de desayunar o antes de irse a dormir (habiendo pasado al menos 3 h desde la última ingesta). Algunos alimentos como el café, la fibra, la soja o el pomelo disminuyen la absorción.

Las preparaciones líquidas presentan una biodisponibilidad del 100% y no se ven afectadas por el pH gástrico, por lo que podría absorberse mejor que los comprimidos en casos de toma concomitante de inhibidores de la bomba de protones, nutrición enteral o en casos de malabsorción por otras causas.

Por otro lado, las diferentes marcas o genéricos de levotiroxina en comprimidos difieren entre ellos en el excipiente. Los cambios entre diferentes marcas o genéricos se ha asociado a variaciones significativas en los niveles de TSH. Los métodos de medición de bioequivalencias no detectan diferencias de 12,5% de dosis (p. ej., 100 µg vs 112 µg), por lo que es recomendable mantener siempre la misma preparación sin cambios (ya sea marca o genérico) y reevaluar los niveles de TSH si por algún motivo se debe de modificar la preparación por otra.

Los fármacos que modifican las necesidades de levotiroxina se muestran en la [tabla 8](#).

Tabla 8. Interacciones farmacológicas con levotiroxina

Mecanismo interacción	Fármaco	Efecto
Alteración del transporte de T4I		

Tabla 8. Interacciones farmacológicas con levotiroxina

Incremento de TBG	Estrógenos Capecitabina Raloxifeno Tamoxifeno Heroína Metadona 5-fluorouracilo Mitotano Clofibrato	Aumento de TSH, aumentan las necesidades de levotiroxina
Disminución de TBG	Andrógenos Esteroides anabólicos Glucocorticoides Ácido nicotínico Salicilatos Furosemida Heparina AINE Fenitoína Carbamazepina	Disminución de TSH, reducen las necesidades de levotiroxina
Alteración del metabolismo de T4		
Inducción de P450; incremento del metabolismo hepático de T4	Fenobarbital Rifampicina Fenitoína Sertralina Carbamazepina	Aumento de necesidades de levotiroxina
Reducción conversión de T4 a T3 (inhibición de D2)	Betabloqueantes Esteroides Contrastes radiológicos Amiodarona	No suelen producir alteración en los requerimientos de levotiroxina
Incremento de desactivación de T4 y T3 (aceleración de D3)	ITK (imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib)	Incrementan las necesidades de levotiroxina
Disminución de absorción	Carbonato de calcio Sulfato ferroso Quelantes del fosforo Antiácidos Colestiramina Colesevelam Sucralfato Inhibidores de la bomba de protones Orlistat Cromo Ciprofloxacino	Incrementan las necesidades de levotiroxina

Tratamiento combinado con T3

La triyodotironina (T3) tiene una vida media corta de 4-6 h y se absorbe rápidamente. Su uso clínico en monoterapia queda limitado en pacientes con cáncer de tiroides a los que se suspende la T4 durante la preparación para la terapia con radioyodo. Asimismo, también puede usarse junto con T4 en pacientes con coma mixedematoso de forma intravenosa, ya que la conversión de T4 a T3 puede estar disminuida.

En un 5-10% de los pacientes persisten con síntomas a pesar de alcanzar el eutiroidismo con T4. El tratamiento sustitutivo con levotiroxina en monoterapia produce niveles estables de T3 en el límite inferior de la normalidad y en algunos pacientes por debajo de la normalidad. Además, los pacientes en tratamiento con levotiroxina en monoterapia presentan un ratio T4/T3 más elevado que aquellos sin alteración de la función tiroidea. Sin embargo, los distintos metaanálisis realizados hasta la fecha concluyen que no existe suficiente evidencia para el uso combinado, y siguen considerando como tratamiento de elección la monoterapia con T4. La European Thyroid Association (ETA), en sus últimas guías sobre el tratamiento combinado, propone considerar dicho tratamiento de forma empírica en pacientes que persistan sintomáticos a pesar de haber normalizado los niveles de TSH (después de haber descartado otras patologías) y, si en 3 meses no hay mejoría, suspenderlo y mantener solo la T4. No se recomienda en gestantes o con deseo gestacional (por falta de estudios) ni en pacientes con cardiopatía isquémica o arritmias cardíacas.

Si se decide usar el tratamiento combinado, la equivalencia farmacológica de la T3 a T4 es de 3:1. La dosis de T4 se administrará una vez al día y la de T3 repartida en dos dosis, por la mañana y antes de dormir.

ASPECTOS ESPECIALES DEL HIPOTIROIDISMO

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico se define bioquímicamente como cifras de T4l normal con elevación de la TSH. Se suele clasificar en dos categorías según TSH: subclínico leve (TSH 4-10 mU/l; 90% casos) o subclínico grave (TSH > 10 mU/l). En estudios de base poblacional la prevalencia varía de 5-10%, si bien viene determinada por el punto de corte que se utilice para definirlo. Se trata de una patología que aumenta con la edad, es más frecuente en mujeres que en hombres, en caucásicos blancos y en regiones suficientes de yodo. Las causas son las mismas que en el hipotiroidismo manifiesto y la mayoría de los pacientes están asintomáticos.

Una de las consecuencias del hipotiroidismo subclínico es su progresión a hipotiroidismo manifiesto con una tasa anual de progresión del 2% al 4%. El riesgo de progresión se relaciona con la concentración inicial de TSH (sobre todo si las cifras son > 12-15 mU/l), la presencia de AcTPO positivos, infección o inflamación sistémica concurrente, medios de contraste yodados y fármacos como la amiodarona o el litio. Por otro lado, en el 6-35% de los pacientes se puede normalizar espontáneamente la función tiroidea, sobre todo si los AcTPO son negativos, TSH < 10 mU/l y en los primeros 2 años tras el diagnóstico. Después de los hallazgos de TSH elevada, se debe repetir junto con T4l en 1-3 meses para confirmar el diagnóstico, a excepción de embarazadas, así como en casos de anovulación y problemas de fertilidad, en los que se debe repetir inmediatamente e iniciar tratamiento si la TSH está elevada, ya que hay diferentes estudios que demuestran que el tratamiento con T4 disminuye el riesgo de aborto y prematuridad.

La AACE recomienda el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes con niveles de TSH > 10 mU/l. El tratamiento entre el rango de referencia por edad y 10 debería ser considerado si existen síntomas de la enfermedad, autoinmunidad positiva o evidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, insuficiencia cardíaca o factores de riesgo para estas enfermedades. El riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con hipotiroidismo subclínico es controvertido y los distintos estudios muestran un aumento de morbilidad cardiovascular con niveles de TSH > 10 mU/l.

La ETA establece el siguiente algoritmo de actuación:

Edad ≤ 70 años:

- TSH < 10 mU/l: tratar si existen síntomas de hipotiroidismo, bocio, autoinmunidad positiva, dislipidemia, deseo gestacional o diabetes. Si no se objetiva mejoría sintomática tras normalización de la TSH 3-4 meses después de considerar suspender el tratamiento.
- TSH < 10 mU/l sin nada de lo anterior: observar y repetir la analítica en 6 meses.
- TSH ≥ 10 mU/l: tratamiento con T4.

Edad > 70 años:

- TSH < 10 mU/l: observar y repetir en 6 meses.
- TSH ≥ 10 mU/l: considerar tratamiento si existen síntomas de hipotiroidismo o alto RCV.

La dosis necesaria de T4 en los casos de hipotiroidismo subclínico suele ser más baja que en el hipotiroidismo manifiesto. Una dosis diaria de 25-50 µg puede ser adecuada para iniciar un tratamiento, dependiendo del grado de elevación de la TSH. El objetivo del tratamiento es que la TSH esté en el rango de la normalidad (en la mitad baja del rango de referencia, en general cifras < 3, aunque algunos expertos recomiendan TSH 0,5-2,5 en pacientes adultos de mediana edad). En personas de 65-70 años, el objetivo de TSH se encuentra en 3-6. Se debe evaluar la TSH a las 4-8 semanas tras el inicio del tratamiento y, si no se ha alcanzado el objetivo, la dosis de T4l se debe aumentar de 12,5-25 µg/día. Se debe reevaluar la TSH cada 6 meses. Una vez que se ha alcanzado la dosis correcta, los niveles de TSH se pueden evaluar anualmente.

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso (CM) representa el extremo más severo del hipotiroidismo. Aunque su frecuencia es baja, su diagnóstico

precoz es importante, pues la mortalidad, incluso tras la instauración del tratamiento, es del 30-60% de los casos. Puede aparecer como debut de hipotiroidismo, pero típicamente se trata de pacientes con hipotiroidismo conocido que han suspendido la medicación o han sufrido una situación de estrés metabólico severo. Aunque la patogenia no está clara, entre sus factores predisponentes se encuentran la exposición al frío, infección, traumatismo y uso de depresores del sistema nervioso central o anestésicos. Afecta fundamentalmente a pacientes ancianos y en invierno, pues la exposición a temperaturas extremadamente frías disminuye el umbral de vulnerabilidad al hipotiroidismo. Se debe dirigir la anamnesis a descartar antecedentes de enfermedad tiroidea (tiroidectomía, administración de radioyodo, etc.), así como sintomatología previa sugestiva de hipotiroidismo.

Supone una afección potencialmente mortal en la que existe una disminución generalizada de la actividad metabólica, y los hallazgos característicos son la alteración del estado mental, hipotermia, bradicardia, hipotensión, hipoxemia, hipoglucemia e hiponatremia. La clínica dominante es la neurológica, pues el propio déficit de hormona tiroidea, la hiponatremia, la hipoglucemia y la encefalopatía hipercápnica por hipoventilación contribuyen al deterioro del nivel de conciencia que progresa desde letargia a estupor y coma. El 25% de los casos asocia crisis comiciales. Se han descrito casos de alteración del comportamiento con características psicóticas.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, la hiponatremia se presenta en el 50% de los pacientes, por secreción inadecuada de ADH, alteración de la función renal o insuficiencia suprarrenal. La hipoglucemia es debida a la disminución de la gluconeogénesis por el hipotiroidismo y/o insuficiencia suprarrenal.

En la exploración destaca sequedad cutánea, coloración amarillenta de la piel, edema localizado a nivel palpebral, dorso de manos y pies y fosa supraclavicular, macroglosia y reflejos osteotendinosos retrasados e incluso abolidos. La posibilidad de un proceso infeccioso precipitante debe descartarse.

En cuanto al tratamiento, los pacientes requieren monitorización continua cardíaca, pulmonar y control de la presión venosa central.

El tratamiento consiste en la administración de hormona tiroidea y corrección de los trastornos fisiológicos asociados. Debido a la circulación lenta y al hipometabolismo grave, la absorción de fármacos a nivel intestinal, intramuscular o subcutáneo es impredecible, por lo que es preferible la vía intravenosa. La necesidad de administrar un tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas es incuestionable, pero aún existe controversia sobre la forma de sustitución (T3 o T4) y dosis. Algunos autores apoyan la triyodotironina como tratamiento de elección por su rapidez de acción, pues la conversión de T4 a T3 está disminuida y por eso la administración de T4 es menos eficaz. Sin embargo, niveles elevados de T3 pueden desencadenar arritmias, episodios de cardiopatía isquémica e incremento de la mortalidad. La administración de levotiroxina en dosis intravenosa única de 500 a 800 µg repone las hormonas periféricas e induce una mejora en pocas horas. A continuación se administran dosis diarias de levotiroxina de 100 µg. También debe administrarse hidrocortisona (5-10 mg/h) ante la posible insuficiencia corticoadrenal relativa a medida que aumenta el metabolismo. Otra opción es administrar T3 (triyodotironina) intravenosa en dosis de 25 µg cada 12 h. También se ha empleado una combinación de 200-300 µg de T4 y 25 µg de T3 en una sola dosis intravenosa, seguida de 25 µg T3 y 100 µg de T4 24 h después y, a continuación, 50 µg de T4 a diario, hasta que el paciente recobre el conocimiento. La dosis de mantenimiento de T4 es de 1,6 µg/kg/día. Un elemento clave del tratamiento es el soporte de la función respiratoria mediante respiración asistida y administración controlada de oxígeno. La dosis se pasará a vía oral cuando el paciente se encuentre consciente y con tolerancia a esta forma de administración.

Síndrome eutiroido enfermo

Se denomina síndrome eutiroido enfermo (SEE, o non-thyroidal illness syndrome) a la alteración tiroidea que aparece asociada a enfermedades graves, estrés fisiológico o ayuno prolongado. En dichas situaciones se producen alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipofisario con alteración de la secreción de TSH y del metabolismo extratiroideo de las hormonas periféricas. Es posible que dichas alteraciones no sean más que un mecanismo de adaptación fisiológico que actúa de forma protectora frente al hipercatabolismo asociado a la enfermedad severa, y de hecho no existe evidencia de que la corrección de las hormonas tiroideas en este contexto aporte beneficio.

La interpretación de las pruebas de función tiroidea en pacientes críticos resulta especialmente difícil. En general, por esta razón no es recomendable evaluar de forma rutinaria la función tiroidea en el paciente grave, salvo que exista sospecha de enfermedad tiroidea o hipofisaria subyacente.

El patrón típico del SEE cursa con niveles séricos de T3 disminuidos, rT3 aumentados, TSH normal o disminuida y niveles de T4

variables.

- El descenso en los niveles de T3 se debe a la disminución en la actividad de la 5'-monodesyodasa que convierte la T4 en T3. Se han indicado como posibles mecanismos en esta disminución de la actividad de la 5'-monodesyodasa el incremento de las concentraciones de cortisol, ácidos grasos libres y citocinas, así como posibles tratamientos con amiodarona y propranolol. Las concentraciones disminuidas de T3 ayudan al diagnóstico diferencial del SEE con el hipertiroidismo.
- La elevación de la rT3 es consecuencia de un incremento en su formación (por disminución de la actividad de la 5'-monodesyodasa) y por disminución del aclaramiento (al disminuir la actividad de dicha enzima, disminuye la conversión de rT3 a T2). Como resultado la concentración sérica de rT3 se encuentra elevada.

Como excepción, pacientes con VIH y enfermos con insuficiencia renal, estadio terminal o síndrome nefrótico suelen presentar niveles de rT3 normales o disminuidos. El aumento de rT3 permite realizar el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y SEE, puesto que en el primero la rT3 estaría disminuida. Sin embargo, estudios recientes cuestionan la utilidad de la rT3 para dicho diagnóstico diferencial.

- Los niveles de TSH suelen mantenerse dentro de los parámetros de referencia o bien disminuidos pero detectables (habitualmente se encuentran en 0,05-0,3 mU/l), por lo que niveles de TSH < 0,01 deben hacer sospechar la existencia de hipertiroidismo. La disminución de TSH en el SEE es secundaria a la inhibición de la célula tirotrópica por acción de la somatostatina y citocinas (IL-1, IL-6, TNF). En los períodos de recuperación de la enfermedad puede elevarse la TSH de forma transitoria.
- Los niveles de T4 son variables dependiendo de la severidad de la enfermedad de base que condiciona la aparición del SEE. Lo más frecuente es que los niveles de T4 sean normales.

El SEE se instaura a las pocas horas del inicio de la situación crítica. La magnitud de las alteraciones tiroideas se correlaciona con la severidad de la enfermedad y el pronóstico. Cuanto menor es la concentración de T4, mayor concentración de rT3, y menor el cociente de T3/rT3, mayor mortalidad.

Sin embargo, no hay evidencias concluyentes sobre la mejora del pronóstico tras tratamiento y corrección de la función tiroidea, por lo que el consenso actual es no instaurar tratamiento.

INFOGRAFÍA

HIPOTIROIDISMO

M.^a Guadalupe Guíjarro de Armas, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
 Paloma Iglesias Badalón, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
 María Merino Viveros, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

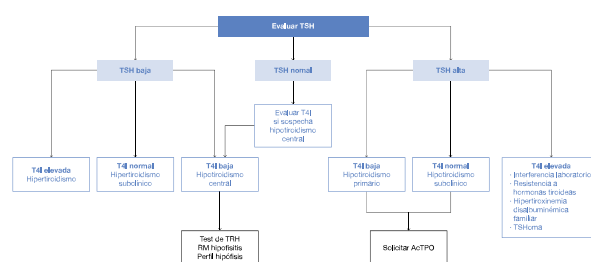
Introducción

El hipotiroidismo es una situación clínica en la que existe una insuficiente producción de hormonas tiroideas. Esta situación puede estar producida por patología a nivel de la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o por insuficiente estimulación de un tiroide normal debido a enfermedad hipotálamo-hipofisiaria (hipotiroidismo central o secundario). En torno al 95% de los casos de hipotiroidismo son de origen primario y menos del 1% se deben a déficit de TSH u a otras causas.

Diagnóstico

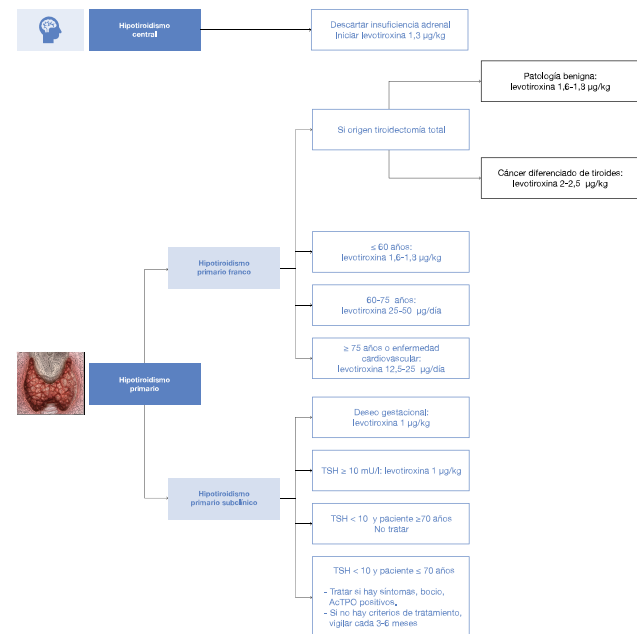
SÍNTOMAS	
	Piel: edema, piel pálida y gris, hiperqueratinización, piel seca y áspera, retraso en la cicatrización, hematomas, cabello seco, uñas quebradizas. Pérdida del vello de las cejas
	Hipertensión, derrame pericárdico, bradicardia sinusal
	SAHS por macroglosia, derrame pleural
	Aumento de peso, astenia, malabsorción por edema intersticial, rara vez acatis Retraso puberal, alteraciones menstruales, disfunción eréctil, infertilidad.
	Somnolencia, bradipsiquia, pérdida de memoria Trastornos psiquiátricos tipo depresivo o paranoide. Dolores de cabeza Hipoacusia de percepción por mixedema del octavo par craneal Síndrome del túnel carpiano
	Dolor y rigidez muscular, mioclonías, disminución de reflejos Retraso del crecimiento
	Hiponatremia, anemia, elevación de CPK, alteración de la coagulación, hiperprolactinemia, insuficiencia adrenal.

¿Clínica por efecto masa?



Infografía.

Enfoque terapéutico



No olvides...

1. Dada la ausencia de especificidad de la clínica del hipotiroidismo, el diagnóstico se basa en la determinación de pruebas de laboratorio.
2. La determinación de TSH constituye el mejor test de cribado de hipotiroidismo. La elevación de TSH es el indicador más precoz de disfunción tiroidea primaria, asumiendo el funcionamiento normal de la hipófisis, la ausencia de síndrome de eutiroideo enfermo o medicaciones que interfieran con la determinación de TSH, así como la estabilidad en la función tiroidea.
3. El tratamiento de elección del hipotiroidismo es la levotiroxina.
4. Los objetivos del tratamiento con T4 son resolver los síntomas y signos del hipotiroidismo, conseguir la normalización de los niveles de TSH y reducir el tamaño del bocio evitando el sobretreatment.

AUTOEVALUACIÓN

TEST

Bibliografía

1. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, García-Fuentes E, Pérez-Valero V, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid* 2017;27(2):156–66.
2. Brent GA, Reed Larsen P, Davis TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2021. p. 404–432.
3. Chaker L, Razvi S, Bensenor M, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:30.
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028.
5. Jonklaas J. Optimal Thyroid hormone replacement. *Endocr Rev* 2022;43(2):366–404. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab031>.
6. Jonklaas J, Bianco A, Cappola A, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/ Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Eur Thyroid J* 2021;10:10–38. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1159/000512970>.
7. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2(4):215–28. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000356507>.
 8. Alexander EA, 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.
 9. Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, De la Calle M, Santamaria FJ. Documento de consenso sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo (SEGO/SEEN). *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022;S2530–0180(22)00166–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.03.003>.
 10. Ross DS. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. En: Uptodate (Consultado el 10 de junio de 2022). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults>.
 11. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* 2021;44(8):1597–607.