

Hipotiroidismo

Gustavo Armando Gómez Meléndez,* Rosa Ruiz Betanzos,** Valentín Sánchez Pedraza,*** Antonio Segovia Palomo,**** Carmen Francisca Mendoza Hernández,¹ Sara Arellano Montaña²

RESUMEN

El hipotiroidismo es una endocrinopatía común; su incidencia varía de acuerdo con la edad y sexo; 2% de las mujeres maduras y 0.1 a 0.2% de los hombres lo padecen. El hipotiroidismo resulta de la disminución de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos de la periferia y puede afectar a todos los sistemas del organismo. Las manifestaciones dependen del grado de deficiencia hormonal. El diagnóstico de hipotiroidismo es sencillo; los hallazgos clínicos y los exámenes de laboratorio son la base. Los pacientes con sospecha de hipotiroidismo central requieren estudios de imagen cerebral e hipofisaria. En la mayoría de los pacientes el hipotiroidismo es permanente y debe tratarse por el resto de la vida. Para la terapia de reemplazo hormonal tiroideo se prefiere la forma sintética de la tiroxina. La meta del tratamiento es restaurar el estado eutiroideo determinado por las concentraciones séricas de tirotrópina. Este artículo revisa la epidemiología, etiología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo.

Palabras clave: hipotiroidismo, tiroiditis, Hashimoto, yodo, TSH, levotiroxina, liotironina.

ABSTRACT

Hypothyroidism is a common endocrine disease, the incidence varies according to age and sex; 2% of mature women and 0.1 to 0.2% of males are affected. Hypothyroidism results from reduced thyroid hormone actions at the peripheral tissues and can affect all organ systems, and the manifestations are in function of the degree of hormone deficiency.

Diagnosis of hypothyroidism is simple; clinical findings and laboratorial tests are the basis of diagnosis. Imaging of the brain and pituitary gland is required for patients in whom central hypothyroidism is suspected. Hypothyroidism in the majority of patients is permanent and should be treated lifelong. Synthetic thyroxine is the preferred form of thyroid hormone replacement therapy. The main goal of treatment is to restore the euthyroid state determined by measuring the serum thyrotropin levels.

This article reviews the epidemiology, etiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, thyroiditis, Hashimoto, iodine, TSH, levothyroxine, liothyronine.

* Médico residente de Medicina Interna de tercer año, Hospital General de Cuautitlán, ISEM.

** Médica internista y endocrinóloga.

*** Médico endocrinólogo, profesor adjunto del curso de especialización en endocrinología, Hospital General de México, OD.

**** Médico endocrinólogo, Hospital General de México, OD.

¹ Médico internista, residente del segundo año del curso de endocrinología, Hospital General de México, OD.

² Médica internista y endocrinóloga, jefa del servicio de endocrinología, profesora titular del curso de endocrinología y nutrición, Hospital General de México O.D.

Correspondencia: Dr. Gustavo Armando Gómez Meléndez, servicio de Medicina Interna, Hospital General de Cuautitlán, Alfonso Reyes esq. Venustiano Carranza S/N, colonia Santa María Cuautitlán, 54820, Estado de México. Correo electrónico: gusargo@hotmail.com
Recibido: 4 de mayo, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Gómez-Meléndez GA, Ruiz-Betanzas R, Sánchez Pedraza V, Segovia-Palomo A, y col. Hipotiroidismo. Med Int Mex 2010;26(5):462-471.

El hipotiroidismo resulta de la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular; la causa más frecuente es la disminución en la síntesis y secreción de las mismas, y ocasionalmente resistencia periférica a las hormonas tiroideas.¹

Epidemiología

El hipotiroidismo es una de las causas más importantes de consulta en endocrinología, afecta más frecuentemente a mujeres, incluso 2% de las mujeres adultas, y con menor frecuencia a los hombres, de 0.1 al 0.2%.² Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos, la prevalencia de hipotiroidismo es de 0.3%, y de hipotiroidismo subclínico 4.3%.²

En México, de 1989 al 2009 se tamizaron en la Secretaría de Salud 4,052,782 niños y se detectaron 1,576 casos (1:2,572). En un análisis de los tamizajes realizados

a neonatos atendidos en la Secretaría de Salud de México de enero de 2001 a diciembre de 2002 se encontró una prevalencia de 4.12 x 10,000 recién nacidos, con predominio del sexo femenino (66.84%). Se encontraron 57.46% tiroides ectópicas, 35.91% agenesias tiroideas y 6.63% defectos de la función de las hormonas tiroideas. Los principales datos clínicos fueron: hernia umbilical (43.73%) e ictericia (41.58%).³

Etiología

Hipotiroidismo central

El hipotiroidismo central es una causa rara de hipotiroidismo ocasionada por una insuficiente estimulación de una glándula tiroidea normal, dicho estado puede deberse a una disfunción en la hipófisis (hipotiroidismo secundario) o a una alteración hipotalámica (hipotiroidismo terciario), y generalmente es sugerido por concentraciones bajas de hormonas tiroideas con TSH inapropiadamente baja o normal. Las causas del hipotiroidismo central son múltiples; sin embargo, considerándolo en forma práctica el resultado final es el mismo: disminución de la liberación de TSH biológicamente activa.⁴

Resistencia a hormonas tiroideas

Las manifestaciones clínicas de resistencia a hormonas tiroideas dependen del tipo de mutación. La mayoría de los pacientes tiene una mutación en el gen del receptor de hormona tiroidea beta (TR-beta) con lo que se interfiere en la capacidad de responder normalmente a la T3. También puede haber hipertiroidismo si la resistencia es mayor en el eje hipotálamo-hipofisario y no así en el resto de los tejidos.⁵

Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario representa 99% de los casos de hipotiroidismo.

La tiroiditis de Hashimoto es la primera causa de hipotiroidismo primario en las zonas del mundo donde el aporte dietético de yodo es suficiente; su incidencia media es de 3.5 casos por cada 1000 personas por año en mujeres y en los hombres de 0.8 casos por 1000 personas por año, con un pico entre la cuarta y sexta décadas de la vida. La alteración en la síntesis de hormonas tiroideas se debe a la destrucción apoptótica de las células tiroideas por un trastorno autoinmune, lo cual es caracterizado por la infiltración linfocitaria de la tiroides, anticuerpos antitiroideos

circulantes (anti-TPO en 90-95% y antitiroglobulina en 20-50%) y la asociación con otras enfermedades autoinmunes. La autorreactividad contra antígenos tiroideos puede estar mediada por linfocitos Th1 o Th2, con predominio de los Th1, con una intensa infiltración inflamatoria que conduce a la destrucción de la glándula, aunado a esto disminuye la actividad de linfocitos reguladores. Existe una relación negativa entre linfocitos reguladores y linfocitos Th17, los que aparentemente están aumentados en los trastornos autoinmunes tiroideos y sobre todo en la tiroiditis de Hashimoto. Las células Th17 ejercen su efecto patogénico a través de la liberación de IL-17, IL-17F e IL-22, con lo que se induce la síntesis de quimiocinas y citocinas proinflamatorias en las células residentes.^{1,6,7}

El hipotiroidismo puede manifestarse como parte del síndrome autoinmune poliglandular tipo II, en asociación con el halotipo de HLA DRQ1*0201 (asociado con DR3), en forma de enfermedad tiroidea autoinmune en 69 a 82% de los pacientes.^{8,9}

Yodo

La deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo, por disminución del aporte del mismo en la dieta. El déficit de yodo deteriora la síntesis de hormonas tiroideas lo que resulta en hipotiroidismo y un grupo de anomalías funcionales conocido como "trastornos por deficiencia de yodo". En adolescentes y adultos el espectro de trastornos por deficiencia de yodo incluye: bocio, hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos, hipotiroidismo manifiesto clínicamente, retardo en el crecimiento físico, deterioro en funciones mentales, hipertiroidismo espontáneo en los ancianos y aumento en la susceptibilidad de la glándula tiroides a la radiación. El bocio es la manifestación clínica más evidente y es provocado por aumento en la secreción de TSH, como un intento para maximizar la utilización del yodo disponible.^{1,10}

La ingestión excesiva de yodo se asocia con bocio y aumento de TSH, lo que indica un deterioro en la función tiroidea. El yodo y los fármacos que lo contienen precipitan la tiroiditis autoinmune por aumento en la inmunorreactividad de la tiroglobulina, al aumentar la yodación de la misma, y los péptidos reactivos de la célula T también pueden ser más reactivos al estar yodados.¹¹

La terapia con yodo radioactivo en pacientes con cáncer de tiroides, enfermedad de Graves, nódulos tiroideos hiperfuncionantes, o bocio tóxico multinodular frecuentemente ocasiona hipotiroidismo.¹

Fármacos

Amiodarona: altera la función tiroidea en 14 a 18% de los pacientes con ingestión crónica de amiodarona, es más frecuente en mujeres con anticuerpos antitiroideos. La principal causa de disfunción tiroidea es la sobrecarga de yodo, que puede llevar a hipertiroidismo o hipotiroidismo (más frecuentemente hipotiroidismo). El hipotiroidismo puede ser causado por una tiroiditis independiente de yodo (hipertiroidismo tipo 2).^{12,13}

Interferón alfa: la tiroiditis inducida por INF- α es una complicación mayor en los pacientes tratados con éste. La tiroiditis puede tener dos orígenes: autoinmune y no autoinmune. La tiroiditis autoinmune (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos antitiroideos sin manifestación clínica) es más frecuente como tiroiditis de Hashimoto y en pacientes con anticuerpos contra TPO previos al inicio del tratamiento con interferón. La tiroiditis no autoinmune se observa en 50% de los pacientes con tiroiditis inducida por interferón, lo que sugiere que la disfunción tiroidea puede estar mediada por efectos directos del interferón en la tiroides. La tiroiditis autodestructiva es un trastorno de alivio espontáneo que muestra tres fases: una fase inicial de hipertiroidismo súbito, una segunda fase de hipotiroidismo y eventualmente la resolución del cuadro con retorno a la normalidad de las concentraciones de hormonas tiroideas (menos de 5% presentará hipotiroidismo permanente).¹⁴

Litio: el litio ocasiona una tiroiditis silente, lo que inicialmente da lugar al hipertiroidismo y luego al hipotiroidismo.¹⁵

El metimazol y el propiltiouracilo son fármacos anti-tiroideos que se indican para tratar la tirotoxicosis y cuya sobredosis puede ocasionar hipotiroidismo.

Otros fármacos que pueden ocasionar hipotiroidismo son la etionamida, la interleucina 2 y el perclorato. Por lo general, la función tiroidea se normaliza al suspender la ingestión de dichos fármacos.

Causas infecciosas

Los procesos infecciosos de la tiroides pueden ser causantes de hipotiroidismo primario. Las tiroiditis infecciosas se dividen en: supurativa o aguda, subaguda y crónica. Se ha reportado que hasta 10% de los pacientes con tiroiditis subaguda evoluciona a hipotiroidismo crónico. Los agentes causantes de la tiroiditis subaguda son: virus del sarampión, virus de la influenza, adenovirus, ecovirus,

virus de la parotiditis, virus Epstein-Barr, micobacterias, y *Pneumocystis jiroveci*, en pacientes con infección por VIH.¹⁶

Se han reportado casos de hipotiroidismo secundario a procesos infiltrativos, como: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, leucemia, linfoma, cistinosis y esclerodermia.

Algunos pacientes en estado crítico tienen concentraciones de hormonas tiroideas bajas sin elevación de las de TSH, este fenómeno se conoce como síndrome eutiroideo enfermo. Las anormalidades ocurren en las primeras horas del estado crítico, y la magnitud de éstas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad; a menores cifras de T3 y T4 menor supervivencia. La disminución de las concentraciones séricas de T3 se debe a la mengua de la actividad de 5-desyodasa. La decadencia de T4 se atribuye a la supresión hipotálamo-hipofisaria, menor captación de yodo y de proteínas transportadoras.^{17,18}

Presentación clínica

Piel y anexos

En el hipotiroidismo hay un descenso de la temperatura central con vasoconstricción periférica, lo que ocasiona piel fría y pálida. La piel también se encuentra xerótica, con una pobre hidratación del estrato córneo. Puede observarse una coloración naranja-amarillenta secundaria a la acumulación de beta-carotenos en el estrato córneo, probablemente secundaria al aumento en la circulación de estos compuestos por la disminución en la transformación hepática de beta-caroteno a vitamina A.

El mixedema del hipotiroideo, que es diferente a la dermatopatía en Graves, es secundario a la acumulación dérmica de ácido hialurónico y condroitin sulfato.

Se observan rasgos faciales característicos, con nariz ancha, labios abultados, párpados edematizados y macroglosia. El cabello del hipotiroideo es grueso, seco, quebradizo y de lento crecimiento, la pérdida de cabello puede ser difusa o en parches. Las uñas también presentan crecimiento lento, son delgadas y quebradizas.¹⁹

Sistema cardiovascular

Hay disminución del gasto cardiaco por menor fracción de eyección y por disminución en la frecuencia cardiaca, lo que se refleja en pérdida de los efectos cronotrópico e inotrópico de las hormonas tiroideas. Se incrementan las resistencias vasculares periféricas y disminuye el volumen

circulante. Estas alteraciones hemodinámicas estrechan la presión de pulso, lo que aumenta el tiempo de circulación, y disminuye el flujo sanguíneo a los tejidos.^{20,21}

Las alteraciones estructurales en el corazón del paciente con hipotiroidismo se atribuyen a cambios en el contenido de colágeno, retención de agua y orientación en las fibras miocárdicas. En forma experimental se ha observado aumento en la acumulación de colágeno y glucosaminoglucanos en el corazón de ratas con hipotiroidismo primario, dependiente de aumento en el número y actividad de miofibroblastos.²²

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular aterosclerótica temprana. Esta alteración se observa, frecuentemente, en el paciente hipotiroideo y casi siempre revierte al inicio del tratamiento.²³

La información disponible en cuanto a la relación entre hipotiroidismo y mortalidad de origen circulatorio es discrepante; sin embargo, en el hipotiroidismo hay una fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular como: hipertensión, dislipidemia, inflamación sistémica y resistencia a la insulina. En un reciente metanálisis se concluyó que el hipotiroidismo subclínico estuvo asociado con aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria; además, se ha demostrado un efecto benéfico en el riesgo cardiovascular y cambios tempranos en la aterosclerosis con la terapia de reemplazo con levotiroxina.^{24,25,26}

Sistema respiratorio

En el hipotiroidismo grave la respuesta compensatoria a la hipercapnia es pobre, y es la responsable de la depresión respiratoria del coma mixedematoso. La hipoventilación es secundaria a la debilidad de los músculos respiratorios y puede ser exacerbada por la obesidad.²⁷

El hipotiroidismo y el síndrome de apnea obstructiva del sueño frecuentemente se encuentran en asociación en la población general. Se observa una prevalencia de 25 a 35% de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes hipotiroideos, con la base fisiopatológica del estrechamiento de la faringe por aumento de volumen en los tejidos blandos debido a la infiltración por glucosaminoglucanos y proteínas. El bocio de gran tamaño puede contribuir a la compresión de la faringe y al síndrome de apnea obstructiva del sueño en el hipotiroideo.²⁸

Aparato gastrointestinal

Las manifestaciones gastrointestinales no son raras y pueden involucrar una gran variedad de órganos digestivos. El hipotiroidismo grave puede provocar alteraciones en la peristalsis esofágica. Cuando la alteración predomina en el tercio superior se produce disfagia y cuando predomina en el inferior hay esofagitis por reflujo y hernia hiatal. También puede haber dispepsia ocasionada por alteraciones en la motilidad gástrica, que guarda una relación directa con los marcadores de hipotiroidismo. En el intestino y colon también existe disminución en la peristalsis, lo que ocasiona estreñimiento, malestar abdominal vago y en casos graves ileo, pseudo oclusión colónica con impacción fecal y megacolon. El 50% de los pacientes con hipotiroidismo tienen alteraciones leves en las pruebas de funcionamiento hepático, sin alteraciones histológicas. La disminución en el metabolismo hepático se refleja en menor consumo de oxígeno lo que, a su vez, reduce la gluconeogenesis y la producción de nitrógeno ureico. El hipotiroidismo también aumenta la frecuencia de litiasis vesicular y en el conducto biliar común esto puede estar relacionado con la triada: hipercolesterolemia, hipotonía de la vesícula biliar y disminución en la secreción de bilirrubina. La ascitis es una manifestación infrecuente en el estado mixedematoso y es atribuible a la insuficiencia cardíaca derecha.^{29,30}

Sistema nervioso central

Todas las funciones intelectuales, incluida el habla, se enlentecen por la deficiencia de hormonas tiroideas. Hay pérdida de la iniciativa, defectos en la memoria, letargo y somnolencia, y demencia en los pacientes ancianos, que puede confundirse con demencia senil.³¹

Función renal

El hipotiroidismo se asocia con deterioro de la función renal; la creatinina sérica se eleva en aproximadamente 50% de los adultos hipotiroideos. Sin embargo, casi inmediatamente posterior al inicio del tratamiento con levotiroxina se normalizan las concentraciones séricas de creatinina.³²

Los mecanismos que deterioran la función renal aún no están debidamente establecidos. Existen varios posibles mecanismos, que incluyen el efecto directo de las hormonas en los vasos sanguíneos, la contractilidad miocárdica, el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, y vías in-

directas (endocrina y paracrina) a través de mediadores, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento vascular (VEGF).³³

Metabolismo energético

En el hipotiroidismo ocurre un enlentecimiento y disminución del metabolismo corporal. El apetito e ingestión de alimento disminuyen, pero hay aumento de peso por retención de agua y sal y acumulación de grasa.¹

Existe un incremento gradual en las concentraciones en ayuno de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, conforme la función tiroidea declina.

Existen algunos mecanismos a través de los cuales se explican las alteraciones en los lípidos. La síntesis de lípidos está disminuida; sin embargo, el número de receptores para LDL, expresados en fibroblastos, hígado y otros tejidos, disminuye, lo que lleva a la acumulación de LDL-C en el plasma. También decrece la actividad de la lipoprotein lipasa, que se encarga de disminuir las concentraciones de triglicéridos a través de la hidrólisis en lipoproteínas ricas en triglicéridos, y también facilita el paso de colesterol de esas lipoproteínas a la HDL-C. Y, finalmente, disminuye la expresión de receptores “scavenger” para la HDL-C.³⁴

En el hipotiroidismo también se observa un estado de resistencia a la insulina con disminución en la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. En un estudio en el que se utilizaron monocitos de pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico se observó disminución y deterioro en la expresión de receptores GLUT-4 en respuesta a la estimulación con insulina.^{35,36}

Función reproductora

En uno y otro sexo las hormonas tiroideas influyen en el desarrollo sexual y la función reproductiva. En mujeres con hipotiroidismo hay alteraciones en el ciclo menstrual, la más frecuente es la oligomenorrea y la hipermenorragia y, en casos de hipotiroidismo grave, puede haber pérdida de la libido y falla en la ovulación.³⁷ En el caso de los hombres se observa un efecto adverso en la espermatogénesis, con alteraciones en la morfología, la cual revierte con la administración de hormonas tiroideas. También podría relacionarse con alteraciones en la motilidad de los espermatozoides.³⁸ Además, en hombres también hay disminución en las concentraciones totales de testosterona, por disminución en las de globulina fijadora de hormonas sexuales.¹

Sistema músculo-esquelético

Las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo óseo y el establecimiento de la masa máxima ósea. El hipotiroidismo en niños resulta en retardo en el crecimiento por retardo en el desarrollo óseo; la tirotoxicosis ocasiona una maduración acelerada del hueso. En el adulto, la T3 regula el recambio óseo y la densidad mineral. El efecto regulador de la T3, presumiblemente, es ejercido por su unión a los receptores alfa (TRa) que, durante el desarrollo, presentan un efecto anabólico. El hipotiroidismo e hipertiroidismo se asocian con aumento en el riesgo de fracturas.^{39,40}

Los músculos se debilitan y hay dolor que aumenta con las temperaturas bajas. Las masas musculares pueden estar ligeramente crecidas y palparse firmes. A veces puede observarse aumento importante en el volumen de las masas musculares y enlentecimiento en los movimientos (síndrome de Hoffmann).⁴¹

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el contexto clínico y reporte bioquímico.

TSH: la medición de TSH (hormona estimulante de tiroides) es la principal prueba para la evaluación de la función tiroidea ya que es el indicador más sensible⁴² de enfermedad tiroidea temprana. Las guías de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica recomiendan los ensayos de tercera generación; aún no se ha resuelto el límite superior de la normalidad de TSH, pero los laboratorios han establecido los límites de referencia basados en lo reportado en 95% de la población aparentemente sana, que van de 0.4 o 0.5 mU/L a 4.5 a 5.5 mU/L; sin embargo, debe destacarse que valores por arriba de 2 mU/L se encuentran en personas con riesgo de enfermedad tiroidea, como familiares de pacientes con hipotiroidismo, anticuerpos antitiroideos, embarazo o en pacientes en tratamiento con fármacos que afectan la función tiroidea, como la amiodarona.⁴³ En este contexto, la Academia Nacional de Bioquímica clínica establece como límite superior normal 2.5 mU/L.⁴⁴ Existen factores que afectan las concentraciones de TSH (cortisol, dopamina, interleucinas) o que interfieren en su medición (Cuadro 1) como en el hipotiroidismo central, al haber decremento en la sialilación de TSH esto interfiere en la vida media y reduce su bioactividad; los anticuerpos heterófilos o el factor reumatoide producen resultados falsamente elevados.⁴⁵

Cuadro 1. Factores que interfieren con la medición de TSH

Condición	Efecto
Hipotiroidismo central	Formas anormales con reporte falsamente elevado
Anticuerpos heterófilos	Resultado falsamente incrementado Neutralizar con suero de ratón
Anticuerpos antiTSH	Resultado falsamente incrementado No se neutraliza con suero de ratón Se puede remover al precipitar con polietilenglicol

La determinación de TSH se considera una buena prueba; sin embargo, deben tomarse en cuenta sus limitantes, como en los trastornos hipofisarios o hipotalámicos. También se ha reportado que las concentraciones de TSH muestran una variación estacional, pues se encuentran disminuidas en 30% en primavera.

Tiroxina y triyodotironina total: alrededor de 99% de las hormonas tiroideas se encuentran unidas a proteínas, como globulina fijadora de tiroxina (TBG), transtirretina y albúmina. Las concentraciones de hormonas totales se afectan por cambios en las concentraciones de estas proteínas o por alteración en la afinidad de unión, como sucede en las enfermedades agudas, por lo que no evalúan de manera fidedigna la función tiroidea y se reportan anormales cuando existen trastornos en la producción de estas proteínas fijadoras.^{46,47} Ejemplo de ello es la hipertiroidemia disalbuminémica familiar en donde hay mayor concentración de tiroxina total (T4t), los anticuerpos contra hormonas tiroideas favorecen una sobreestimación de la concentración de hormonas totales. Se estima que la prevalencia de anticuerpos en enfermedades autoinmunes es de 10%. Los ácidos grasos libres compiten con las hormonas tiroideas por los sitios de unión a la albúmina alterando la determinación de hormonas totales. La ventaja de estas mediciones es que no existe variabilidad significativa con los diferentes métodos y son altamente reproducibles.⁴⁸ (Cuadros 2 y 3)

Triyodotironina y tiroxina libres: la fracción libre de estas hormonas es la que interactúa con los tejidos, por lo que es la determinación más exacta pero no existe un ensayo ni metodología que realice esta medición. Los métodos disponibles son dependientes de la sensibilidad del ensayo, la temperatura de incubación y las proteínas anómalas, pues la concentración baja de albúmina reporta concentraciones bajas de t4 libre. La concentración

Cuadro 2. Factores que afectan las concentraciones de globulina fijadora de tiroxina

Factor	Aumenta	Disminuye
Fármacos	Estrógenos Fluoracilo Opioides Mitotano Tamoxifeno	Andrógenos Danazol Glucocorticoides Acido nicotínico
Enfermedad hepática	Hepatitis	Cirrosis hepática
Enfermedad renal	-----	Síndrome nefrótico
Otras condiciones	Embarazo	Desnutrición

Modificado de la referencia 45.

Cuadro 3. Fármacos que afectan a la globulina fijadora de tiroxina

Fármaco	Hormonas totales	Hormonas libres
Salicilatos	Decrementa	Incrementa por ultra filtración
Furosemide	Decrementa	Incrementa por ultra filtración Decrementa en ensayos con marcada dilución
Fenitoína	Decrementa	Por ultra filtración no se modifica
Heparina (activa a la LPL y libera ácidos grasos)	No afecta	Incrementa cuando existe elevación de triglicéridos

LPL: lipoproteinlipasa.

elevada de ácidos orgánicos resulta en concentraciones falsamente bajas de T4L. La concentración elevada de ácidos grasos libres al competir con el sitio de unión de la albúmina a las hormonas tiroideas permite que haya mayor concentración de hormonas libres. Pese a estas limitaciones se recomienda la medición de tiroxina libre (T4L) para evaluar la función de la glándula tiroidea. El método estándar es a través de diálisis de equilibrio. Este método puede reportar valores elevados en pacientes con enfermedad aguda.

Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) y antitiroglobulina. En general, estas mediciones se realizan:

1. Para indagar la etiología autoinmune en pacientes con alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas.
2. Hipotiroidismo subclínico.
3. Antes de iniciar el tratamiento con fármacos que puedan precipitar disfunción tiroidea.

4. En pacientes con bocio y eutiroidismo.
5. En embarazo como predictores de hipotiroidismo o disfunción tiroidea posparto.

Los anticuerpos anti anti peroxidasa tiroidea se han implicado en el proceso destructivo tisular asociado con el hipotiroidismo en la tiroiditis de Hashimoto. Se debe tomar en consideración que los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea se han reportado en 12 a 14% de sujetos sanos.

T3 reversa: su utilidad radica en identificar a los pacientes con síndrome de eutiroides enfermo.

Estudios de imagen: los estudios de imagen de la glándula tiroidea en pacientes con hipotiroidismo no aportan información adicional a las pruebas bioquímicas. El ultrasonido está indicado ante enfermedad nodular, pero ante hipotiroidismo secundario debe realizarse imagen de resonancia magnética de hipófisis.¹

Los estudios de medicina nuclear no son de utilidad.

En conclusión, el diagnóstico de hipotiroidismo se establece con medición de TSH la cual se encuentra elevada en hipotiroidismo primario y normal o baja en hipotiroidismo central. Además de la medición de T4L que, en condiciones de hipotiroidismo de cualquier etiología, se reporta baja. En pacientes con hipotiroidismo subclínico deben medirse los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea porque de encontrarse elevados aumenta la posibilidad de progresión a hipotiroidismo franco.⁴⁹ No se recomienda evaluar la función tiroidea en pacientes hospitalizados pero, en el caso de requerirse, tener presente el síndrome de eutiroides enfermo al evaluar los resultados.⁵⁰

TRATAMIENTO

Está bien establecido que pacientes con concentraciones de TSH superiores a 10 mU/L deben ser tratados.⁵¹ Se prefiere el tratamiento con levotiroxina sintética⁵² (tetrayodotiroxina) en vez de triyodotiroxina. En el primer caso el organismo controla la conversión de T4 a T3 evitando así las complicaciones por exceso de T3. La meta del tratamiento es restaurar la función tiroidea evaluada con concentraciones de TSH, disminución del tamaño del bocio y ausencia de síntomas.¹ La dosis inicial de levotiroxina debe estar en relación con la edad, arritmia cardíaca o enfermedad coronaria. En pacientes jóvenes y en adultos sanos, sin comorbilidades, puede iniciarse con una dosis de 1.6-1.8 µg/kg de peso cada 24 horas. En pacientes

ancianos es prudente iniciar con dosis de 25-50 µg/día y aumentar cada 1-2 semanas hasta que se normalicen las concentraciones de TSH.

La vida media de la levotiroxina es de siete días. Se absorbe principalmente en el yeyuno, cerca de 70% con el estómago libre de alimentos. Idealmente deben ingerirse 30 minutos antes del desayuno. Con los alimentos se reduce la absorción a 40%.¹ El calcio, suplementos de hierro, antiácidos, bloqueadores de bomba de protones, anticonvulsivos y los alimentos, aumentan los requerimientos de levotiroxina.¹ El 35% de la T4 se convierte en T3 y 40% se convierte en T3 reversa.

Combinación de terapia con T3 y T4: no es la terapia de elección bajo la premisa de que en individuos sanos 80% de la T3 circulante proviene de la conversión periférica de la T4 secretada por la glándula, por lo que al administrar levotiroxina solamente la conversión periférica a T3 se ajusta de acuerdo con las necesidades de cada tejido en particular; sin embargo, alrededor de 25-32% de los pacientes con hipotiroidismo requieren concentraciones suprafisiológicas de T4 para normalizar la concentración de TSH, posiblemente para compensar la ausencia de T3 secretada por la glándula tiroidea. Quizá por eso en unos estudios se ha evidenciado que algunos pacientes refieren mayor bienestar con la combinación de estas hormonas. A pesar de estos hallazgos, la combinación de T3 con T4 no ha mostrado ventajas clínicas claras en relación con el tratamiento convencional con levotiroxina sola.⁵³

La T3 tiene la característica de unirse 10 veces más al receptor nuclear, pero con vida media corta, aproximadamente de un día.⁵⁴

Monitoreo

Se recomienda realizar la evaluación bioquímica a las 4-6 semanas de haber iniciado el tratamiento, con determinación de concentraciones de TSH. Después de alcanzar la meta de TSH (valores entre 0.4 a 4 mU/L, algunos autores prefieren mantener TSH entre 0.4 to 2.0 mIU/L particularmente en jóvenes) se requiere la evaluación anual con TSH y T4L. En pacientes que introduzcan la ingestión de algún fármaco que interfiera con la absorción de T4 deben ajustarse los requerimientos de levotiroxina.¹ En los pacientes con hipotiroidismo central el seguimiento es con determinación de T4 libre, la cual debe mantenerse en la mitad del rango normal.

Durante el embarazo deben evaluarse 2-3 semanas después de haber ajustado la dosis con metas de TSH entre 0.4-2 mU/L y T4L en el tercio superior normal.

Efectos adversos de T4

En pacientes con concentraciones de TSH menores a 0.4 μ U/L aumenta el riesgo de osteoporosis y fibrilación auricular. En el estudio Framingham las concentraciones de TSH menores de 0.1 μ U/L incrementaron tres veces el riesgo de fibrilación auricular en pacientes mayores de 60 años. En mujeres mayores de 65 años aumenta el riesgo de fractura vertebral y de cadera.

En pacientes con hipotiroidismo subclínico el tratamiento es controversial, existe fuerte evidencia para tratar a los pacientes con TSH mayor a 10 μ IU/L en repetidas determinaciones en pacientes con signos y síntomas asociados a hipotiroidismo, pacientes con historia familiar de enfermedades tiroideas, embarazo, tabaquismo o pacientes con hiperlipidemia.

Mortalidad en hipotiroidismo

El hipotiroidismo tiene un vínculo estrecho con factores de riesgo cardiovascular, como: hipertensión, dislipidemia, inflamación sistémica y resistencia a la insulina.⁵⁵ Sin embargo, no todo ha sido corroborado.²⁴ La mortalidad en pacientes con hipotiroidismo se encuentra incrementada con una razón de riesgo de 1.21 (95% intervalo de confianza 0.86, 1.69) por causas circulatorias y 1.25 (intervalo de confianza 1.03, 1.53) para todas las causas de mortalidad.²⁴ La detección oportuna con tratamiento adecuado puede prevenir la aparición de enfermedad cardiovascular fatal.⁵⁶

Coma mixedematoso: el coma mixedematoso representa la forma más grave del hipotiroidismo, con mortalidad de 50 a 60%.²⁷ Lo común es que se manifieste en invierno precipitado por: hipotermia, accidentes cerebro o cardiovasculares, fármacos que deprimen el sistema nervioso central, entre otros. El diagnóstico es eminentemente clínico. Es común que aparezca con hipotermia en pacientes con estupor, confusión o coma y hallazgos clínicos de hipotiroidismo. Estas características asociadas en un individuo sugieren fuertemente coma mixedematoso. El tratamiento incluye soporte ventilatorio, tratamiento de la hipotermia (requiere tratamiento con hormonas tiroideas, el calentamiento externo predispone a hipotensión por vasodilatación), restitución de volumen y administración

de glucocorticoides, debido a que puede coexistir insuficiencia renal primaria o secundaria pero, también, porque el tratamiento con hormonas tiroideas puede acelerar la eliminación de cortisol y precipitar insuficiencia suprarrenal. Debe tratarse también la causa desencadenante.^{1,27}

El tratamiento con glucocorticoides a dosis de estrés (100 mg c/8 h) por 24-48 h se administra antes de la primera dosis de hormonas tiroideas, T4 tiene la desventaja de que existe baja conversión periférica de T4 a T3 por deterioro de la función de la desyodinasas tipo 1 y 2 pero es el tratamiento estándar, dosis inicial de 300-600 μ g por vía intravenosa con dosis de mantenimiento de 50-100 μ g al día; con este régimen se obtienen valores de T4 en rango normal a las 24 h. T3 no requiere conversión periférica, atraviesa la barrera hematoencefálica pero tiene la desventaja de tener amplia variación en sus niveles séricos; no es recomendable en pacientes con enfermedad aterosclerosa coronaria. La dosis es de 10-20 μ g intravenosa cada 4 h en el primer día con disminución gradual en los siguientes dos días y posterior administración oral de T3 o T4.²⁷

CONCLUSIÓN

El hipotiroidismo es una enfermedad crónica multisistémica de presentación gradual con síntomas inespecíficos. El diagnóstico temprano contribuye a disminuir la mortalidad por alteraciones circulatorias y cardiovasculares y evita la progresión a la forma más grave del hipotiroidismo, que es el coma mixedematoso, que tiene elevada mortalidad. El tratamiento es de por vida y el pronóstico es satisfactorio al establecer la dosis eficaz para mantener las concentraciones de TSH y hormonas tiroideas en parámetros normales.

REFERENCIAS

1. Madhuri D, Yasser HO, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:595-615.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
3. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, y col. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex* 2004;46:141-148.
4. Lania A, Persani L, Beck P. Precoz central hypothyroidism. *Pituitary* 2008;11:181-186.

5. Nagaya T, Seo H. Molecular basis of resistance to thyroid hormone (RTH). *Endocr J* 1998;45:709-718.
6. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006;73:1769-1776.
7. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Francisco Sanchez-Madrid JB, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:953-962.
8. Driessche VD, Van Gaal EL, Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009;67:376-387.
9. Majeron BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician* 2007;75:667-670.
10. WHO 2004 Iodine status worldwide. Geneva: WHO.
11. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N. Hypothyroidism and iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3122-3127.
12. Aleksic Z, Aleksic A, Mitov V, Jovic M, Zdravkovic D. Amiodaron treatment and thyroid autoimmunity markers. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 2008;11:105-109.
13. Batcher EL, Tang Ch, Singh BN. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Medicine* 2007;120:880-885.
14. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2007;36:1051-1066.
15. Naya B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:617-656.
16. Nawaf Al-Dajani, Wootton SH. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:523-541.
17. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *European journal of endocrinology-European Federation of Endocrine Societies* 2009;161:243-250.
18. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:657-672.
19. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2006;24:247-255.
20. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007;17:625-630.
21. Kileinikov DV, Makusheva MV, Volkov VS. Pathogenesis of arterial hypertension in patients with primary hypothyroidism. *Klinicheskaia meditsina* 2009;87:30-32.
22. Drobnik J, Ciosek DS, et al. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:57-62.
23. Orzechowska-Pawilojc A, Sworzczak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocrine J* 2007;53:471-476.
24. Volzke H, Schwahn C, Wallaschowski H, Dorr M. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2421-2429.
25. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.
26. Soo-Kyung KIM, Se-Hwa KIM, Kyung-Sun PARK, Seok-Won P, Yong-Wook CHO. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocrin J* 2009;56:753-758.
27. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:687-698.
28. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:483-495.
29. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *WJ Gastroenterol* 2009;21:2834-2838.
30. JS J, Chae HS, Cho YS, Kim HK, et al. Myxedema ascites: case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2006;21:761-764.
31. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, et al. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid* 2001;11:1177-1185.
32. Hall C, Batch J, Jones C. Increased serum creatinine associated with severe primary hypothyroidism. *J Paediatr Child Health* 1996;32:73-74.
33. Elgadi A, Verbovszki M, Marcus C, Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. *J Pediatr* 2008;152:860-864.
34. Pearce EN, Wilson WP, et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:888-894.
35. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91:4930-4937.
36. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009;160:785-790.
37. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655-659.
38. Krassas GE, Papadopoulou F, Tziomalos K, et al. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: a prospective, controlled. *Thyroid* 2008;18:1255-1259.
39. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Polish J Endocrinol* 2009;60: 380-388.
40. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2007;36:673-705.
41. Parker KM, Shebert RD, Levey AG. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann syndrome. *American J Med* 2009;70:891-894.
42. Emerson Ch. Circulating thyroid stimulating hormones: why, when, and what to measure. *Thyroid* 2009;19:1-4.
43. Surks M, Ortiz E, Daniels G, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
44. Demers L, Spencer C. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
45. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:579-594.
46. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endoc Metab Clin North Am* 2001;30:245-64.
47. Steele B, Wang E, Klee G, et al. Analytic bias of thyroid function tests: analysis of a College of American Pathologists fresh

- frozen serum pool by 3900 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:310-317.
48. Steele B, Wang E, Palmer-Toy D, et al. Total long-term within-laboratory precision of cortisol, ferritin, thyroxine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone assays based on a college of American pathologists fresh frozen serum study: do available methods meet medical needs for precision? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:318-322.
 49. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al Subclinical thyroid disease: Scientific Review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
 50. Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006;22:57-86.
 51. Martin IS, Eduardo O, Gilbert H, et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004;291:228-238.
 52. Wartofsky L. Combined levotriiodothyronine and levothyroxine therapy for hypothyroidism: are we a step closer to the magic formula? *Thyroid* 2004;14:247-248
 53. Neale DM, Chung Cootauco A, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 2007;34:543-557.
 54. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005;52:89-94.
 55. Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2159-2164.