



Hipotiroidismo

Ma. Fernanda Bueno

División Endocrinología
Hospital de Clínicas José de San Martín
Universidad de Buenos Aires

dramfernandabueno@gmail.com

Hipotiroidismo

Cuadro resultante de la deficiencia de los efectos de las hormonas tiroideas sobre los tejidos del organismo

Grados de hipotiroidismo

Hipotiroidismo subclínico

Hipotiroidismo clínico

Coma mixedematoso



Hipotiroidismo subclínico

TSH por encima del límite superior del rango de referencia con **valores normales** de hormonas tiroideas



Hipotiroidismo clínico

TSH por encima del límite superior del rango de referencia con **valores bajos** de hormonas tiroideas

Epidemiología

- 1

Mayor incidencia en mujeres (5 a 8 veces más), > 65 años, raza blanca, y baja ingesta de yodo
- 2

Tiroiditis de Hashimoto en áreas iodo-suficientes
- 3

Asociado a enfermedades autoinmunes (DBT 1, enfermedad celíaca)
- 4

Síndromes poliglandulares autoinmunes
- 5

Mayor riesgo en pacientes con síndrome de Down y Turner

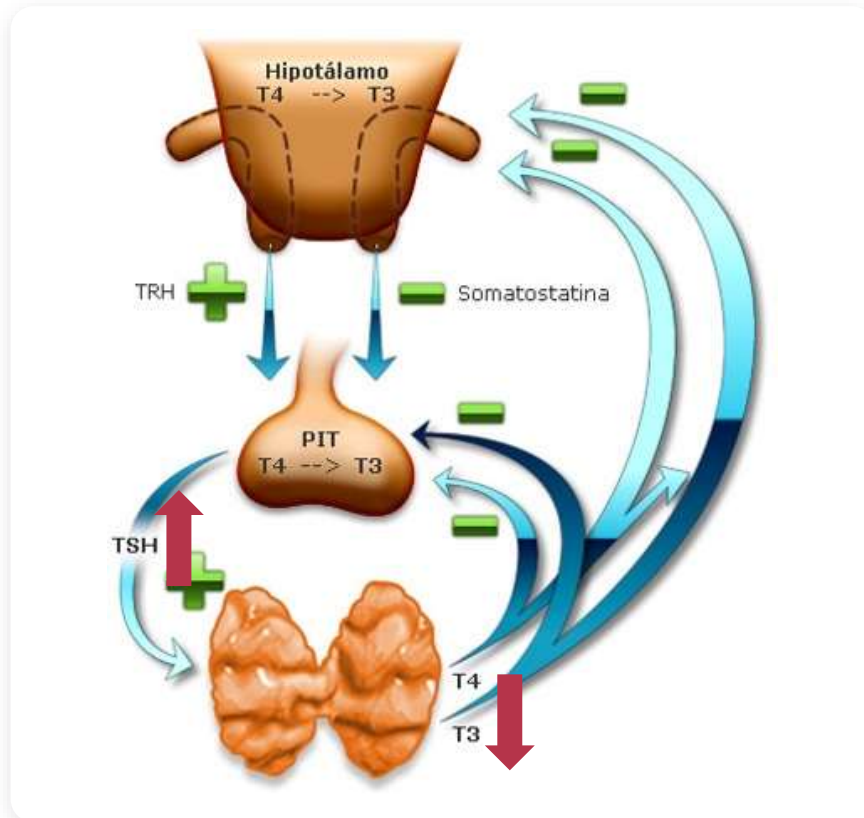
Estudio	Subclínico	Clínico	TSH	Observaciones
Whickham			10	9,3% en ♀, 1,2% en ♂
NHANES III	4,3%	0,3%	4,5	
Colorado	9,5%	0,4%	5	
Framingham			10	>60 años: 5,9% en ♀/ 2,3% en ♂
Hospital de Clínicas	6,2%			

The spectrum of thyroid disease in a community: Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002
The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med 2000
The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med 1985
Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. RAEM 2016

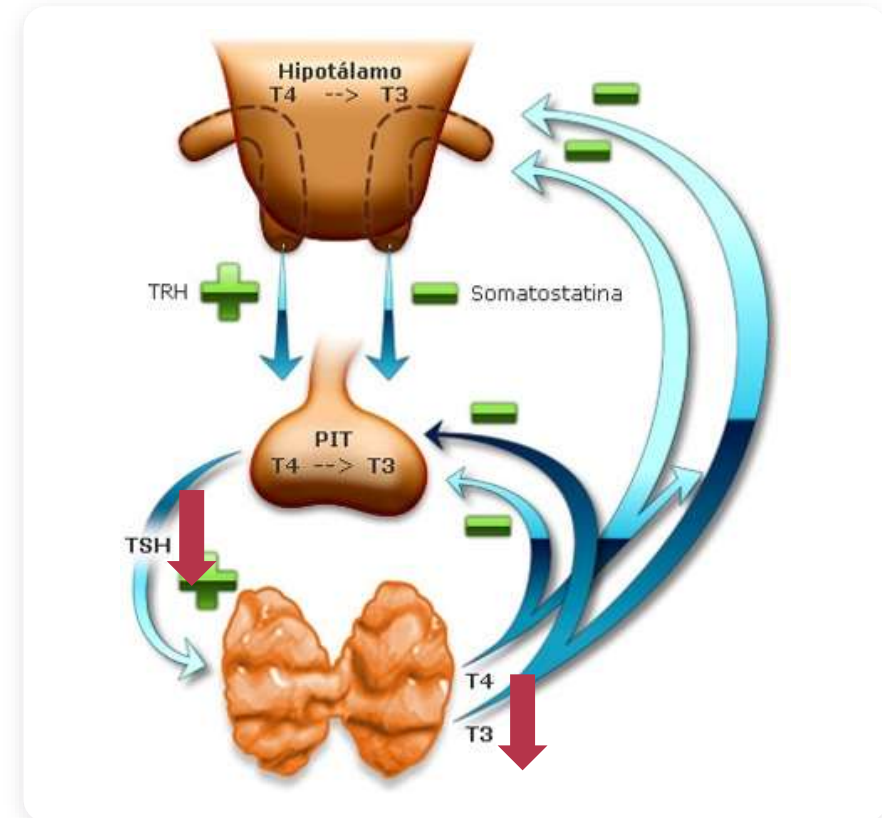
Hipotiroidismo · División Endocrinología · Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA

Etiología

Hipotiroidismo primario (95%)



Hipotiroidismo central/secundario (1%)



Causas de hipotiroidismo primario

Hipotiroidismo primario	
Tiroiditis crónica autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto)	Puede cursar con o sin bocio (atrófica)
Iatrogénico	Cirugía · Dosis de yodo radiactivo · Radioterapia externa
Exceso o deficiencia de yodo	
Drogas	Tionamidas · Amiodarona · Litio · Interferón α · Inhibidores de tirosina kinasa · Inhibidores de los puntos de control inmunitario: anticuerpos monoclonales (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) · Perclorato
Enfermedades infiltrativas	Tiroiditis de Riedel · Sarcoidosis / Amiloidosis · Hemocromatosis
Hipotiroidismo congénito	Disgenesias tiroideas (agenesia, hipoplasia, ectopía) · Déficits congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas (defectos en el transporte de yodo, en la organificación, en la síntesis de tiroglobulina)
Transitorios	Tiroiditis subaguda · Tiroiditis silente · Tiroiditis postparto

Causas de hipotiroidismo central



Tumores

- Adenoma hipofisario
- Craneofaringioma
- Disgerminoma
- Metástasis



Cirugía · Radioterapia



Vascular

- Necrosis isquémica y hemorrágica



Enfermedades infiltrativas

- Sarcoidosis
- Hemocromatosis



Hipofisitis linfocitaria



Congénito

- Hipoplasia hipofisaria
- Displasia septo-óptica
- Déficit o alteración estructural de TRH, TSH

Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo



Síntomas

- Fatiga (nueva o empeoramiento)
- Constipación
- Depresión
- Piel seca
- Debilidad muscular
- Intolerancia al frío
- Ronquera o afonía
- Aumento de peso (moderado, no obesidad)
- Letargo
- Calambres
- Déficit de memoria



Signos

- Ataxia cerebelosa
- Síndrome del túnel carpiano
- Infertilidad
- Bradicardia
- Bocio
- Derrame pleural o pericárdico
- Irregularidad menstrual
- Edema periorbitario
- Hipertensión diastólica
- Hiporreflexia



Anormalidades de laboratorio

- Hipercolesterolemia
- Aumento de creatinfosfoquinasa
- Anemia normo o macrocítica
- Hiperprolactinemia
- Hiperhomocisteinemia
- Hiponatremia

Signo-sintomatología surge:



**Enlentecimiento
generalizado de los
procesos metabólicos**



Fatiga y debilidad



Intolerancia al frío



Aumento (leve) de peso



Constipación



Disnea



Bradicardia



**Lentitud de
movimientos y del
habla**



Trastornos cognitivos



Hiporreflexia

Signo-sintomatología surge:



**Acumulación de
glicosaminoglicanos
en el espacio
intersticial de varios
tejidos**



**Sequedad de piel y
cabello**



**Edemas generalizados /
Mixedema**



Macroglosia



Disfonía



Miopatía / Neuropatía

¿Hipotiroidismo?

Facies abotagada ●

Edema palpebral ●

Cansancio ●

Bocio ●

Disminución de la memoria ●

Cambios en la voz / disfonía ●

Irritabilidad ●

Depresión ●

Disfagia ●

Falta de concentración ●



● Bradicardia

● Caída de cabello

● Piel seca, escamosa

● Cambios en la duración y cantidad de los ciclos

● Aumento de peso

● Intolerancia al frío

● Infertilidad

● Debilidad muscular / calambres

● Constipación

Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo

Síntoma	Likelihood Ratio (+LR) (IC 95%)	
Voz gruesa	7,1 (2,0-24,7)	
Voz ronca	5,2 (2,1-12,6)	
Edema palpebral	4,0 (2,2-7,3)	
Constipación	3,6 (1,6-8,1)	
Frialdad	3,5 (2-6)	
Pérdida de memoria	2,6 (1,6-4,2)	



No hay signos o síntomas patognomónicos para diagnosticar hipotiroidismo

Screening de hipotiroidismo



**Población general a partir
de un punto de corte de
edad**



**Población con factores de
riesgo para hipotiroidismo**

Condiciones clínicas donde considerar evaluación tiroidea

Clínica compatible con hipotiroidismo

- Cardiopatía

Alteraciones de laboratorio

- Dislipemia
- Hiponatremia
- Hiperprolactinemia
- Anemia normo o macrocítica
- Aumento de CPK
- Hiperhomocisteinemia

Alteraciones radiológicas

- Derrame pleural y pericárdico

Factores de riesgo para hipotiroidismo

- Tiroiditis autoinmune
- Bocio difuso
- AP de EG, tiroiditis postparto, de Quervain, indolora
- Historia personal de enfermedades autoinmunes (EM, LES, AR)
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner

Antecedentes familiares

- ETA
- Enfermedades autoinmunes asociadas (IA / DBT1 / vitiligo / EC / FOP / anemia perniciosa / Sjögren)

Injuria tiroidea previa

- TT / Cirugía cervical
- Tratamiento con RAI
- Radioterapia externa
- Fármacos: amiodarona, litio, interferón α , antiretrovirales, ITK (sunitinib), inh. de los puntos de control inmunitario

Alteraciones hipotálamo-hipofisarias

- Masa selar / supraselar
- Cx selar / Radioterapia
- TEC
- Síndrome de Sheehan
- Apoplejía hipofisaria

*Ase, Pitoia y Niepomniszcze. Tratado Argentino de Tiroides 2011
Biondi B and Cooper D. Endocrine Rev 2008*

Screening

95%

De los casos son
secundarios a enfermedad
tiroidea



Tirotrofina (TSH)



Sensible y específica

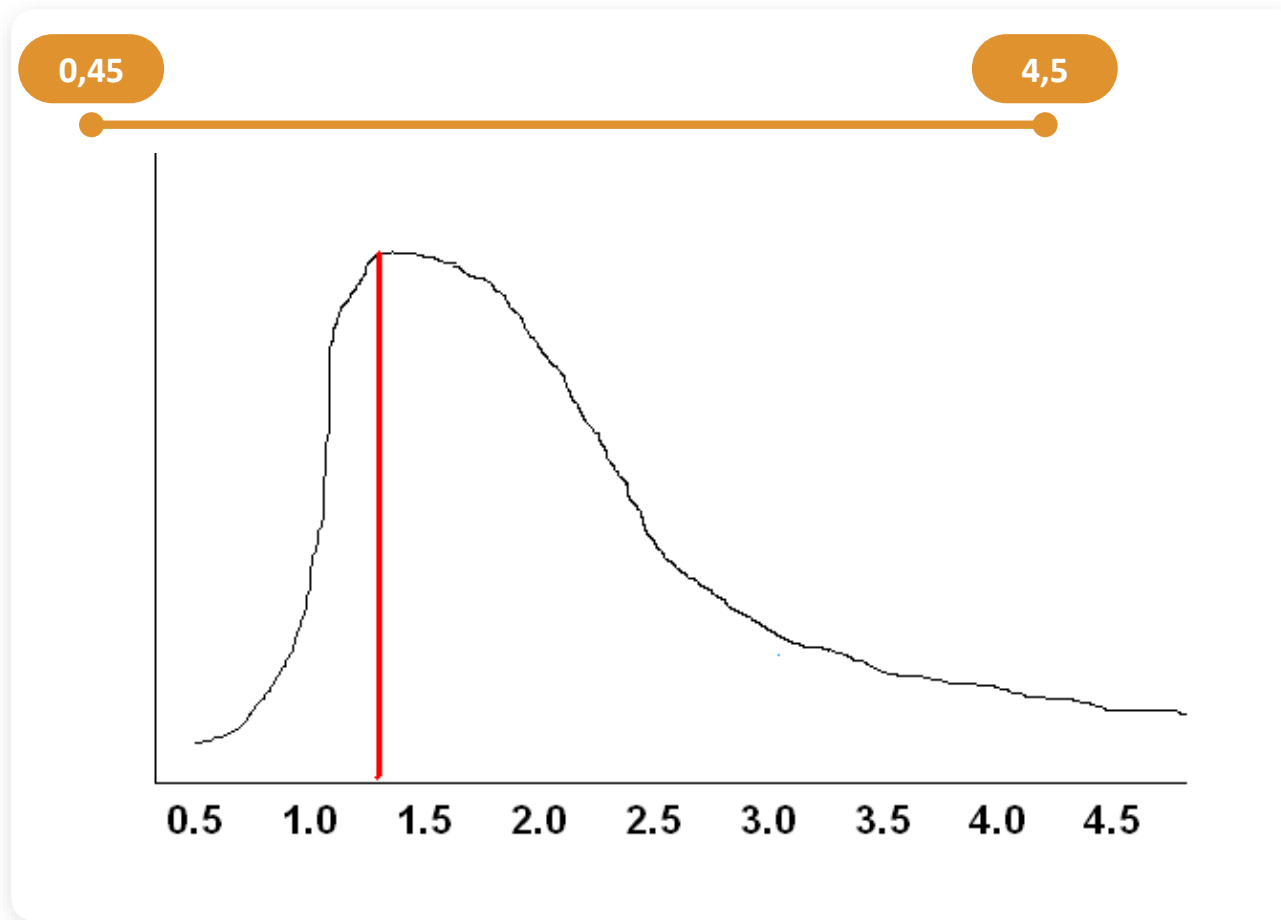


Excelente para pacientes ambulatorios



TSH aislada no es útil en sospecha de hipotiroidismo 2°,
pacientes internados, y uso de fármacos

Valores de corte de TSH



Dos determinaciones de TSH separadas por un intervalo de **4 a 12 semanas** acompañadas de hormonas tiroideas realizadas en una de las determinaciones

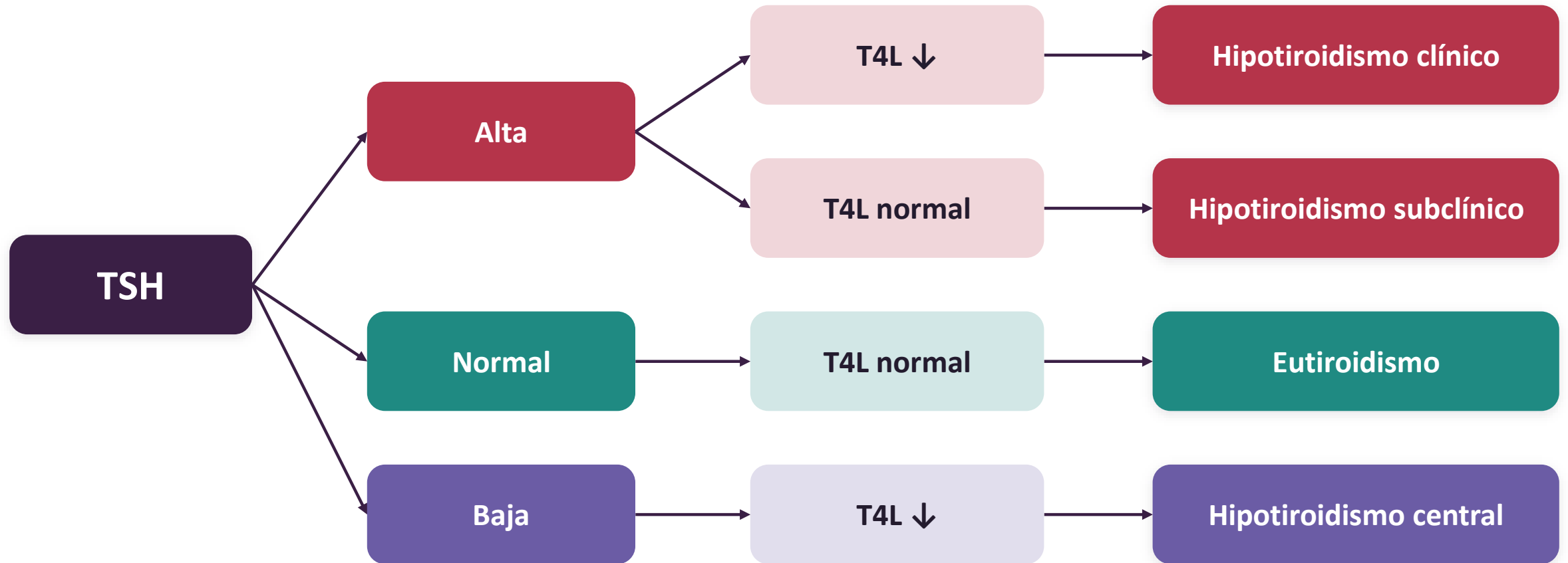
Consenso Argentino 2009

Guías ATA-AACE 2012

Consenso LATS 2013

Guías ETA 2013

Diagnóstico de hipotiroidismo



Importancia en la determinación de los anticuerpos antiperoxidasa (ATPO)

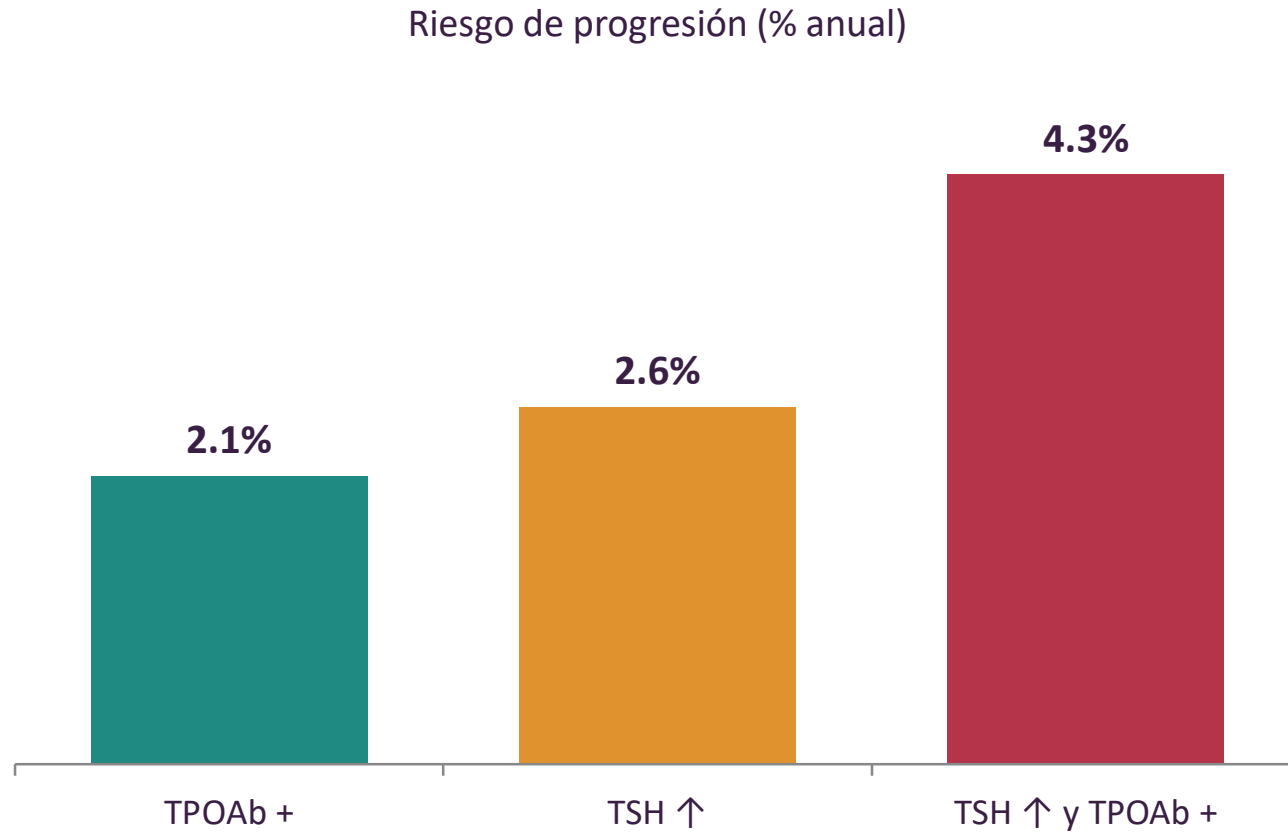


La positividad de los TPOAb confirma la etiología autoinmune y predice un mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico



Se recomienda la determinación de los ATPO en alguna de las evaluaciones confirmatorias

Progresión a hipotiroidismo clínico



Determinar TPOAb en alguna de las evaluaciones confirmatorias

Anticuerpos antitiroglobulina (ATg)



< Prevalencia que ATPO en tiroiditis autoinmune



Positividad aislada puede verse en algunos casos de ETA con ATPO negativos, en fases iniciales



NO agrega información relevante para el manejo del paciente

¿Cuándo solicitar ecografía tiroidea?



No se recomienda de rutina en pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico



En palpación tiroidea anormal



Considerar en pacientes con ATPO negativos para identificar tiroiditis autoinmune



Considerar en pacientes con hipotiroidismo subclínico para evaluar el riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico



Tratamiento de reemplazo hormonal

Objetivos:

1

Asegurar un adecuado suplemento de la hormona faltante imitando la producción fisiológica

2

Normalizar el estatus tiroideo en los tejidos periféricos

3

Revertir signo-sintomatología

4

Evitar sobretratamiento (hasta el 40% de >65 años evolucionan con hipertiroidismo SC iatrogénico (impacto CV y óseo)

Levotiroxina sódica



Administración de levotiroxina (LT4)

Forma sintética de la T4, una prohormona con mínima actividad intrínseca que sufre un proceso de desyodinación para transformarse en la forma activa o T3 en los tejidos periféricos



Levotiroxina sódica

3–4 h

Absorción dentro de las 3/4 horas luego de ingerida en yeyuno e íleon, previamente necesita ser disuelta en el estómago

OATP

Utiliza un transportador: polipéptido transportador de aniones orgánicos: OATP

60–80%

Absorción entre el 60 y el 80% de la levotiroxina

7 días

Administración diaria debido a su vida media de 7 días

Levotiroxina sódica



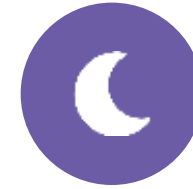
En ayunas

Se indica en ayunas, esperar 30 a 60 minutos para desayunar



Otro horario

En aquellos casos que no sea factible ingerir la LT4 por la mañana, se podrá administrar en otro horario alejado de la ingesta de alimentos



Opción nocturna

2/3 horas finalizada la cena o antes de acostarse

*Centanni M. y Col. NEJM 2006
Bolk N y Col. Arch Intern Med 2010*

Absorción de Levotiroxina



El tracto GI reduce su motilidad por la noche y la secreción ácida es mayor que durante el día



Menor interferencia con comida y otros medicamentos



Pacientes que reciben LT4 2 horas después de la cena presentaron TSH más bajas que aquellos que ingerían 30/60 minutos antes del desayuno



Administración nocturna no debe generalizarse a todos los pacientes

Alimentos que interfieren con la absorción de Levotiroxina



Salvado y cereales



Jugo de pomelo



Productos derivados de la soja (flavonoides y fibras)



Café expreso: secuestro de LT4 en el intestino



Fibras: restringir si no se consigue un nivel de TSH estable con una dosis adecuada de Levotiroxina

Estudio prospectivo

22 pacientes: el consumo de menos de 3,5 g de fibras en el desayuno no alteró el perfil tiroideo

*Skelin M y Col. Clinical Therapeutics 2017
Benvenega S y Col. Thyroid 2008
Abalovich y col. Rev Arg Endocrinol Metab 2013*

Medicamentos que interfieren en la absorción de Levotiroxina

- Sales de calcio (citrato, carbonato, acetato)

Reducen 20% la absorción

- Colestiramina

- Sales de hierro (todas las sales)

- Laxantes

- Sucralfato

- Estatinas

- Hidróxido de aluminio y/o magnesio

- Inhibidores de las proteasas (Ritonavir)

- Inhibidores de la bomba de protones (alteración con el uso crónico)

Medicamentos que interfieren en la absorción de Levotiroxina



Niveles de TSH menos estables

20–30%

Puede ser necesario aumentar un 20 a 30% la dosis de levotiroxina

3–4 h

Se recomienda separar la levotiroxina 3 a 4 horas de los medicamentos que pueden afectar su absorción

Enfermedades que disminuyen la absorción de Levotiroxina

1

Enfermedad celíaca

2

**Gastritis atrófica
autoinmune
(aumento pH gástrico)**

3

**Infección por
Helicobacter pylori
(aumento pH gástrico)**

4

Diarrea crónica

5

**Síndrome post-resección
intestinal**

6

Intolerancia a la lactosa

7

Cirugía bariátrica

Dosificación

Hipotiroidismo clínico

1,6–1,8 $\mu\text{g/kg/día}$

Iniciar a dosis plena

- Pacientes sanos, <60 años, sin enfermedad cardiovascular
- Embarazadas: siempre a dosis plena

Hipotiroidismo subclínico

1,1–1,2 $\mu\text{g/kg/día}$

Comenzar con dosis bajas

Pacientes mayores, o con antecedentes de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca: comenzar con dosis bajas (12,5-25 $\mu\text{g/día}$) y reajustar la dosis en intervalos de 15 a 30 días

¿Qué hacer cuando el valor de TSH persiste elevado?



Repasar la forma de toma de LT4



Tener en cuenta la falta de adherencia



Tener en cuenta sin cambio de marca comercial (por falta de estudios de bioequivalencia pueden requerirse dosis distintas)



Incorporación de una nueva medicación



Ingesta de suplementos



El mejor modo de aumentar la adherencia es el interrogatorio y encontrar juntos el mejor momento y la forma más adecuada para la toma de LT4

¡RECORDAR!

Si un paciente necesita una dosis mayor a

2 mcg/kg/día

se deben descartar la presencia de interferencia en la absorción, patología gastrointestinal que produzcan malabsorción o falta de adherencia al tratamiento

Objetivos de TSH



Objetivo: mantener una TSH en rango normal (0,4 A 4 mUI/L)

Recomendaciones:

<60 años

1–2,5 mUI/L

60–70 años

3–4 mUI/L

>70 años

4–6 mUI/L

TSH menor en algunos pacientes con cáncer de tiroides

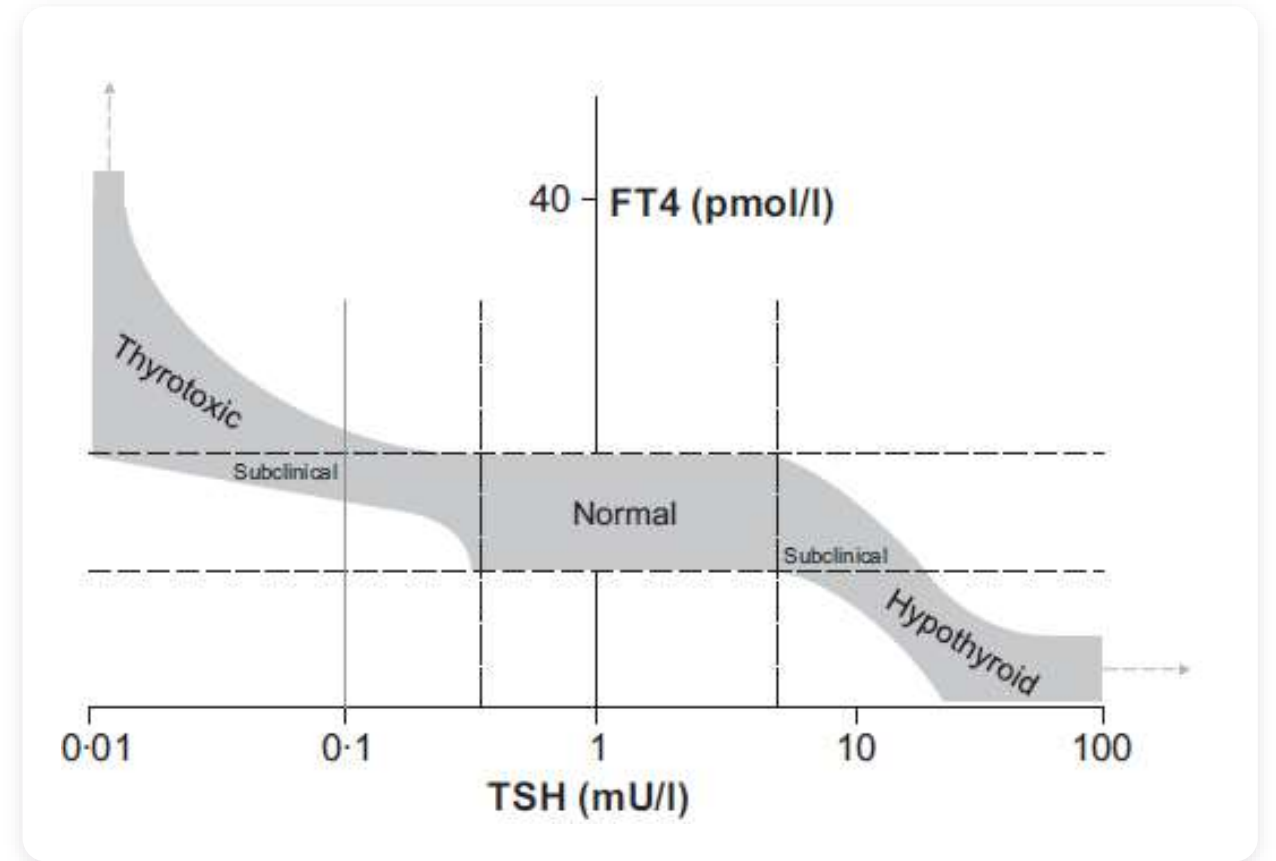
Monitoreo del tratamiento



TSH-T4L a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento



TSH es altamente sensible a mínimos cambios en T4L



Monitoreo del tratamiento



Logrado el eutiroidismo

Control cada 4 a 6 meses



Control anual



Control siempre ante modificaciones de la dosis, enfermedades intercurrentes, medicaciones concomitantes, falta de adherencia



Hipotiroidismo

Ma. Fernanda Bueno

División Endocrinología
Hospital de Clínicas José de San Martín
Universidad de Buenos Aires

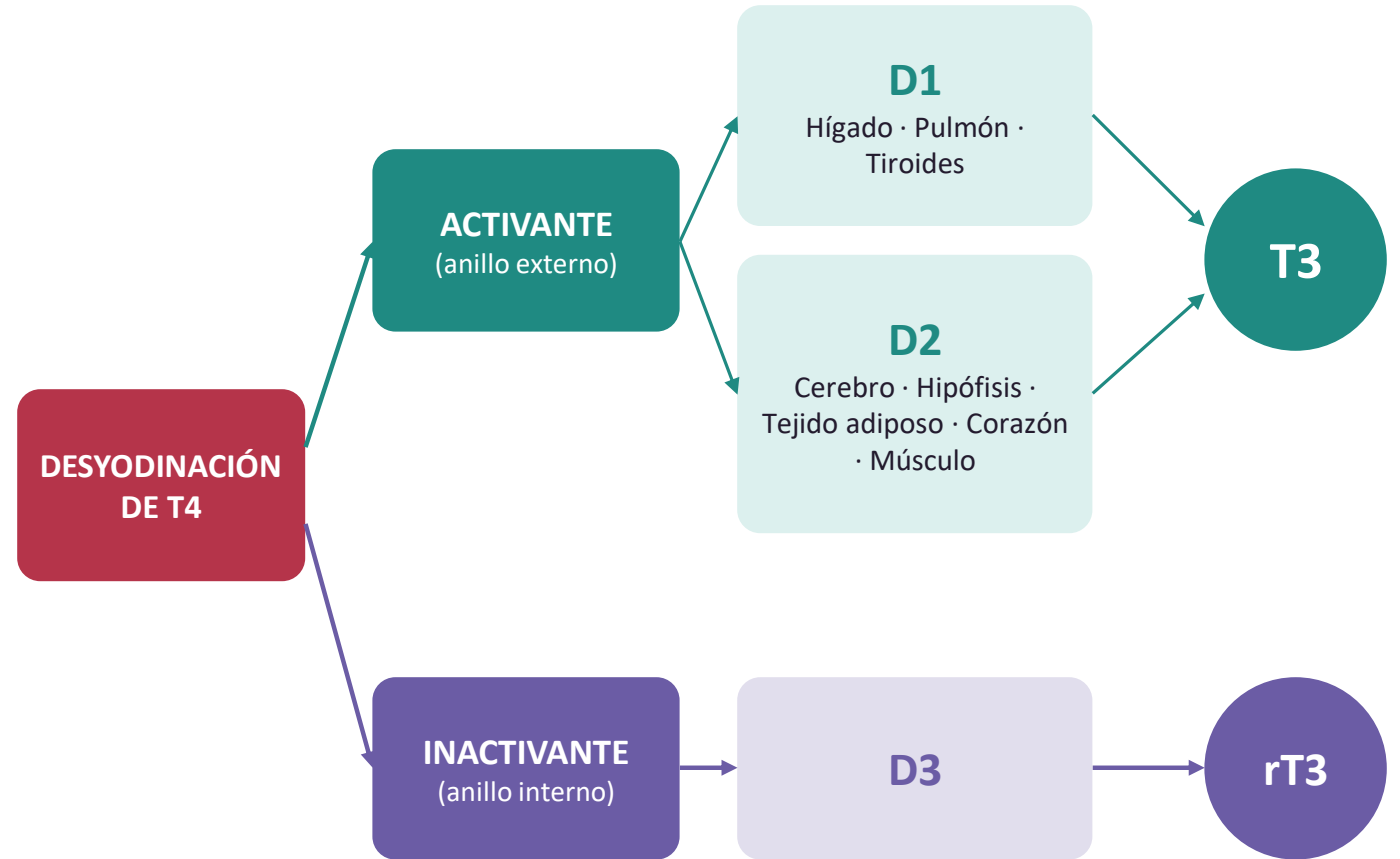
dramfernandabueno@gmail.com

Metabolismo periférico de hormonas tiroideas

Efecto periférico depende principalmente de su desyodinación a T3 a nivel tisular (D2)

El 80% de la T3 proviene de la conversión de T4 en T3 producida por deshalogenasas o desyodinasas en tejidos periféricos

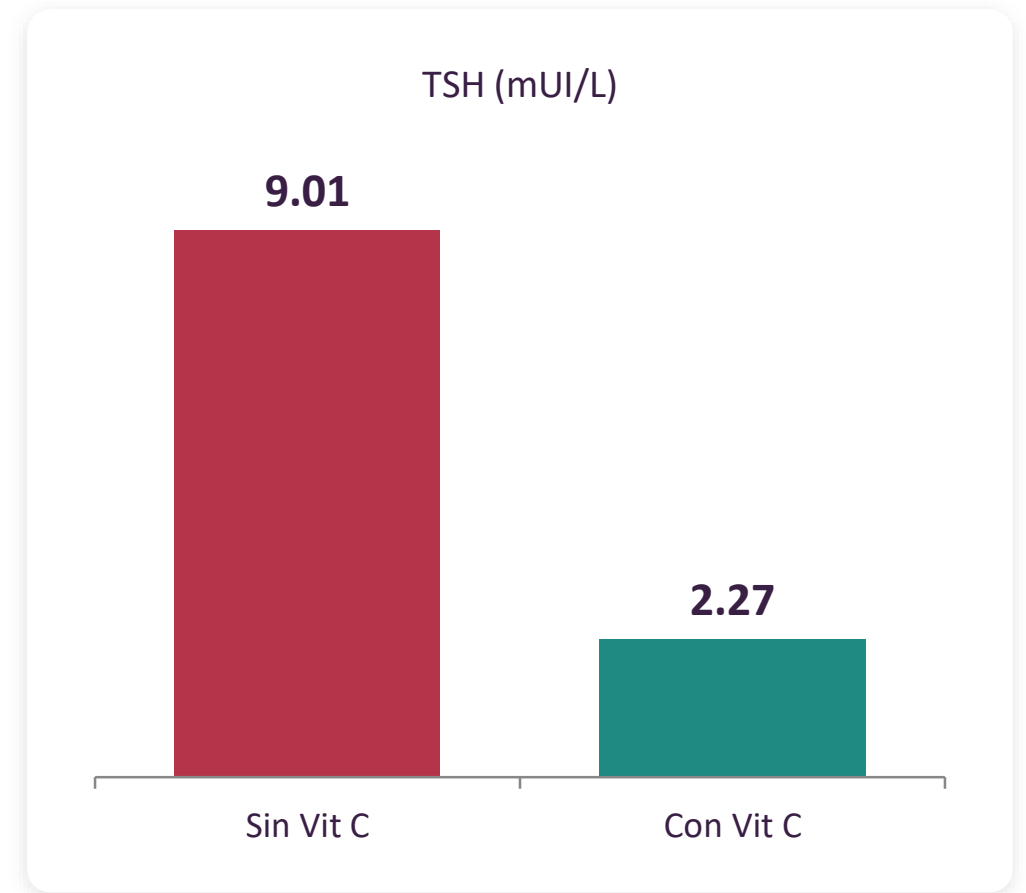
DESYODINACIÓN: T4 se deshalogena en un 70% dando T3 y rT3



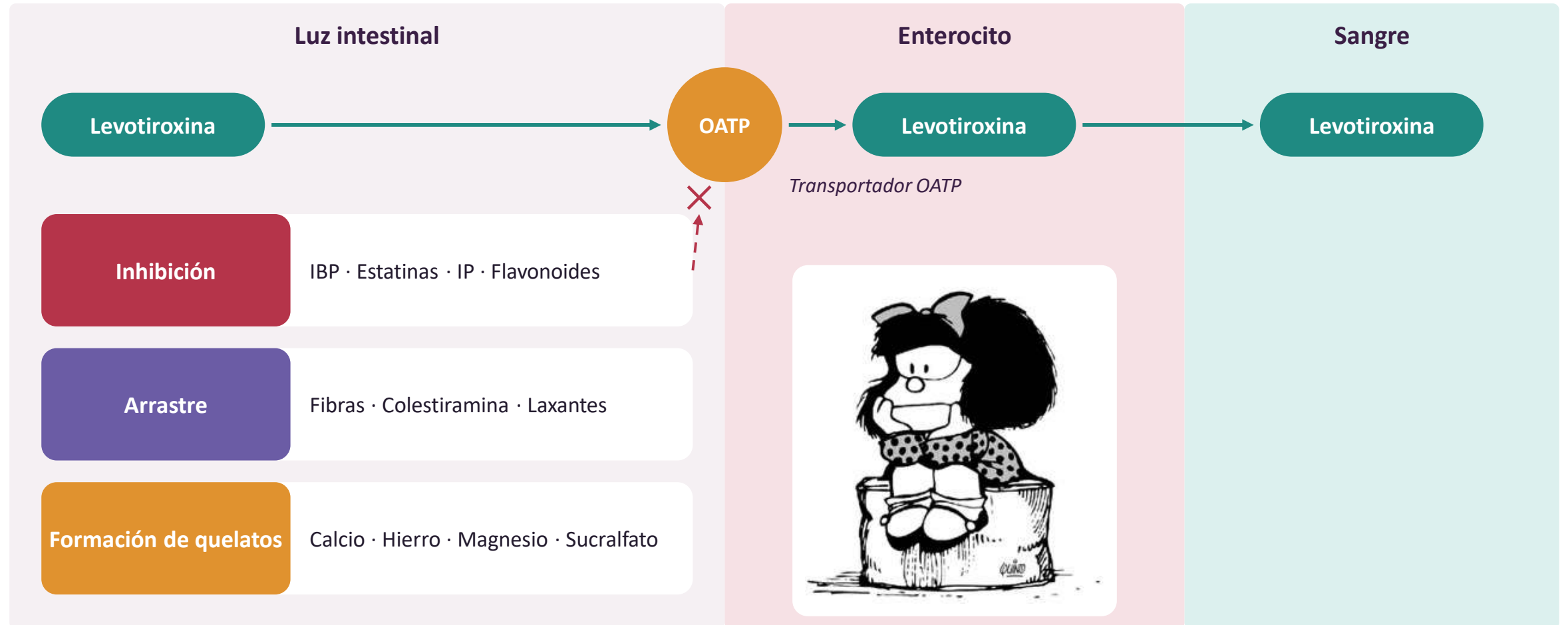
Vitamina C y absorción de Levotiroxina

- La acidez gástrica es fundamental para la absorción de levotiroxina
- La toma de LT4 conjunto con vitamina C podría mejorar su concentración periférica
- 28 pacientes con dosis de 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de LT4 persistían con TSH elevada
- Administración en forma conjunta con 1 g de vitamina C disuelto en 200 cc de agua (pH 3)

Podría ser útil en los casos de gastritis por *Helicobacter pylori*, hipoclorhidria, o si fuera necesario ingerir un IBP conjuntamente con la LT4



Interferencia en la absorción de Levotiroxina



Adherencia al tratamiento con Levotiroxina

14%

La dosis diaria de levotiroxina representa el 14% de la dosis semanal, por lo que perder una dosis puede afectar TSH y T4L

30–82%

Prevalencia de incumplimiento reportada entre 30 y 82%

62%

Estudio de enfermedades crónicas: HTA, DBT: sólo el 62% de los pacientes hipotiroideos tenían buena adherencia

Factores de incumplimiento: pobre adherencia (incluyendo olvidos y desorden en la ingesta), el paciente no se siente tan bien como al principio del tratamiento, intolerancia a efectos del tratamiento (dosis supresoras), dificultad económica para conseguirla

Monitoreo del tratamiento

TSH
5-10
mUI/L

Si la TSH está ligeramente elevada (5-10 mUI/L) se incrementa la dosis de 12 a 25 mcg por día

TSH
> 10
mUI/L

Si la TSH es mayor de 10 mUI/L se puede incrementar 25 a 50 mcg por día

TSH
> 20
mUI/L

Si la TSH es mayor de 20 mUI/L, la T4 libre puede ayudar a ajustar la dosis de LT4: T4L está en la mitad del RR la dosis puede duplicarse; T4L está en el tercio inferior del VN, aumentar un 20% la dosis de LT4