



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

FACTORES DE RIESGO DE HIPOTIROIDISMO
TRAS HEMITIROIDECTOMIA

RISK FACTORS OF HYPOTHYROIDISM
AFTER HEMITIROIDECTOMY

Autor: Don Pablo Palomo Santiago
Directores: Dr. Dieter José Morales García
Dr Iñigo Casafont Parra

ÍNDICE

1. Anexo	
2. Resumen	
3. Justificación de la elección del tema	
4. Introducción	
• La glándula tiroides:	
• Anatomía	
• Histología	
• Formación y embriología	
• Fisiología	
• Regulación tiroidea	
• Procedimientos quirúrgicos	
• Tipos de cirugía	
• Complicaciones	
• Hipotiroidismo	
• Definición	
• Causas	
• Tipos	
(i) Primario	
(ii) Secundario y Terciario	
• Manifestaciones	
• Diagnóstico y screening	
(i) Epidemiología	
(ii) Diagnóstico	
(iii) Diagnóstico diferencial	
(iv) Identificando la causa	
(v) Cribado	
• Tratamiento	
(i) Aproximación al tratamiento	
(ii) Terapia de reemplazo estándar	
(iii) Dosis y seguimiento	
(iv) Combinación T3 y T4 terapia	
(v) Situaciones especiales	
5. Discusión	
6. Conclusiones	
7. Bibliografía	

Anexo

- Abreviaturas:

Tg:	Tiroglobulina
NIS:	Contrasportador Na-I
TPO:	Enzima yoduro peroxidasa
TRH:	Hormona liberadora de tiotropina
TSH:	Hormona estimulante de la tiroides
PTU:	Propiltiuracilo
PTH:	Paratohormona u hormona paratiroidea
NLS:	Nervio laríngeo superior
NLI:	Nervio laríngeo inferior
H2O:	Agua
T4:	Tiroxina
T3:	Triyodotironina
HLA:	Antígeno leucocitario humano
GIST:	Tumores del estroma gastrointestinal
PBDEs:	Éteres de difenilo polibromados
IRM:	Imágenes de resonancia magnética
CPAP:	Presión positiva continua en las vías respiratorias
CK:	Creatina quinasa
Ig G:	Inmunoglobulina G
ADL:	Actividades de la vida diaria
AAFP:	Academia Americana de Médicos de Familia
ACP:	Colegio Americano de Médicos
ATA:	Asociación Americana de Tiroides
AACE:	Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos
FDA:	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
HR:	Cociente de riesgo
CABG:	Coronary artery bypass grafting, derivación de la arteria coronaria

TBG: Globulina fijadora de tiroxina
HP: Hipotiroidismo postoperatorio
OR: Odds Ratio
IC: Intervalo de confianza

Resumen:

El desarrollo de hipotiroidismo después de la hemitiroidectomía es una complicación conocida de la cirugía de tiroides. Su incidencia varía entre un 5,6% y un 48,9% y el momento de su aparición en el tiempo, así como los factores de riesgo para su desarrollo siguen sin estar claros.

Objetivos:

Revisión de la literatura para conocer la relación que hay entre los distintos factores de riesgo, niveles de distintas hormonas tiroideas y la presencia de hipotiroidismo tras una hemitiroidectomía.

Material y métodos:

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de revistas científicas consultando las bases de datos de UpToDate y Pub Med, con la introducción de los siguientes términos de búsqueda: hipotiroidismo, hemitiroidectomía, complicaciones de la cirugía de tiroides, factores de riesgo de hipotiroidismo. Las variables que se han considerado para valorar su relación con el hipotiroidismo tras una hemitiroidectomía han sido: género, edad, enfermedades de tiroides (Tiroiditis autoinmune crónica (de Hashimoto), positividad para anti-TPO, bocio multinodular y niveles de TSH.

Conclusión:

La incidencia de hipotiroidismo tras hemitiroidectomía es variable y parece asociarse a niveles elevados de tirotrópina (TSH) preoperatorios, así como antecedentes de Tiroiditis de Hashimoto o Bocio Multinodular en el estudio histológico postoperatorio.

Palabras clave: hipotiroidismo, hemitiroidectomía, factores de riesgo.

Justificación del tema:

Las razones por las que hacer una revisión de la literatura a cerca del desarrollo de hipotiroidismo tras hemitiroidectomía se deben a que a pesar de ser una complicación conocida de la cirugía tiroidea, la incidencia real de la misma, el momento de su aparición y los factores de riesgo permanecen controvertidos, de manera que para poder establecer una estrategia de seguimiento adecuada en pacientes sometidos a hemitiroidectomía, consideramos fundamental no solo identificar la incidencia real y los factores predictivos del desarrollo de hipotiroidismo después de la hemitiroidectomía, sino también comprender su curso clínico natural.

Summary:

The development of hypothyroidism after hemithyroidectomy is a complication known as thyroid surgery. Its occurrence varies between 5.6% and 48.9%. Additionally, the time of occurrence as well as the risk factors for its development remain unclear.

Goals:

Review of the literature to know the relationship between the different risk factors, levels of different thyroid hormones and the presence of hypothyroidism after a hemithyroidectomy.

Material and methods:

A literature review of scientific journal articles was made by consulting the databases of UpToDate and Pub Med, with the input of the following search terms: hypothyroidism, hemithyroidectomy, complications of thyroid surgery, risk factors of hypothyroidism. The variables that have been considered to assess their relationship with hypothyroidism after a hemithyroidectomy are: gender, age, thyroid diseases (Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto), positivity for anti-TPO, multinodular goiter and TSH levels.

Conclusion:

The incidence of hypothyroidism after hemithyroidectomy is variable and appears to be associated with high levels of preoperative thyrotropin (TSH) as well as history of Hashimoto's Thyroiditis or Multinodular Goiter in the postoperative histological study.

Key words: hypothyroidism, hemithyroidectomy and risk factors.

Justification of the subject:

The reasons why the literature review about the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy is due to the fact that despite being a known complication of thyroid surgery, the actual incidence of the same, the time of its appearance and the risk factors remain controversial. Consequently, in order to establish an adequate follow-up strategy in patients undergoing hemithyroidectomy, we consider essential to not only identify the real incidence and predictive factors of the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy, but to understand its natural clinical course as well.

INTRODUCCION

- **Anatomía**

El tiroides es un órgano impar localizado en el tercio inferior del cuello rodeando el eje visceral respiratorio-digestivo. Formada por dos lóbulos simétricos a ambos lados de la tráquea, los cuales se encuentran conectados por el istmo en forma de alas de mariposa.

En el 40% de la población nace un tercer lóbulo del istmo proyectado hacia arriba: el lóbulo piramidal. En la cara posterior de sus lóbulos yacen las cuatro glándulas paratiroides, dos a cada lado. Su tamaño en condiciones normales oscila en torno a 7 centímetros de ancho, 3 de alto y 1,8 de espesor, pesando 10 – 20 gramos. (Kronenberg H, 2009)

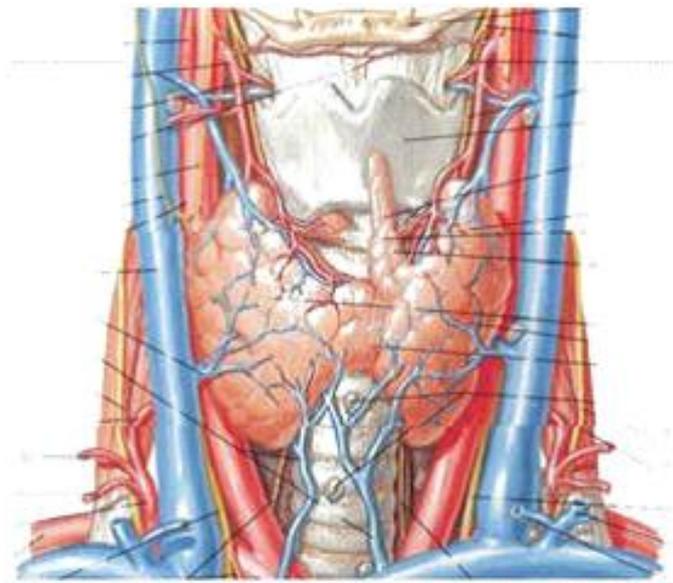


Figura 2. Anatomía de la glándula tiroides

Tomado de F. Netter, Atlas de Anatomía Humana. Barcelona, Spain: Masson S.A, 1999

En cuanto a la vascularización, la glándula recibe sangre fundamentalmente de dos arterias, la arteria tiroidea superior, que es rama de la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, que se origina en la arteria subclavia. Ocasionalmente, la arteria tiroidea media, rama del tronco braquiocefálico, también puede estar involucrada. El volumen de irrigación del tiroides es muy alto, estimado en torno a 46 ml/minuto por gramo de tejido, lo que equivale aproximadamente 5 veces su peso. Referente a la circulación venosa, las venas tiroideas inferior y medias dirigen la sangre de las zonas superiores del tiroides hacia la vena yugular interna. En los polos inferiores del tiroides y el istmo se

encuentra un plexo venoso pretraqueal que drena la sangre de la zona caudal del tiroides por la vena tiroidea inferior hacia la vena braquiocefálica.

El tiroides y las glándulas paratiroides tienen su propio sistema linfático, drenan en los ganglios linfáticos tiroideos y desde allí se dirigen hacia los ganglios cervicales profundos y laterales. Hay cinco ganglios linfáticos que forman un grupo situado por encima y por debajo del istmo, por delante del cricoides y mediales a un lóbulo piramidal. Estos suelen estar afectados cuando hay un carcinoma de tiroides o una tiroiditis de Hashimoto. Existen otros ganglios linfáticos en posición pretraqueal, a lo largo de las venas próximas y del nervio laríngeo recurrente, así como en la fosa supraclavicular. Tiene especial importancia el nódulo de Virchow, en la desembocadura del conducto torácico en la vena subclavia.

El tiroides está muy innervado. Las fibras nerviosas proceden del nervio vago (nervio laríngeo superior e inferior o recurrente) y del tercer ganglio cervical del simpático o ganglio cervicotóraco. Respecto a las relaciones anatómicas de la glándula, merecen citarse las que se establecen con los nervios recurrentes y con las glándulas paratiroides, las cuales el cirujano debe conocer con precisión para evitar su lesión. (García Porrero, 2005)

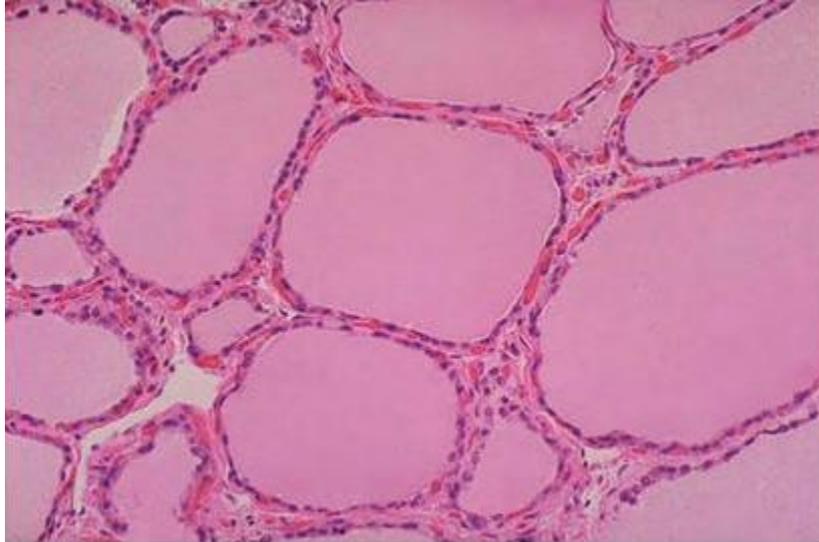
Las variaciones de su morfología son frecuentes. Además, la glándula sufre cambios en relación con la edad, disminuyendo su tamaño en el adulto; y con factores hormonales, aumentando durante el embarazo y el ciclo menstrual.

- **Histología**

La unidad funcional de la tiroides son los folículos tiroideos, unas estructuras esféricas, de 0,02 a 0,3 mm de diámetro. Los folículos están constituidos por una capa de células epiteliales, las células foliculares tiroideas o tirocitos, en cuyo interior se almacena coloide que constituye la reserva de hormonas tiroideas ya sintetizadas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Además, rodean a un material coloidal constituido por la acumulación de una glucoproteína, la tiroglobulina (Tg). La Tg contiene en su estructura a las hormonas tiroideas y, por tanto, el folículo tiroideo es una estructura única entre las glándulas endocrinas ya que permite el almacenamiento extracelular de las hormonas sintetizadas. (Kumar,2010; Fawcett, D.W,1988)

Las células foliculares son células con forma cúbica en las que podemos distinguir una cara apical, una cara basal y 4 caras laterales. La cara apical está en contacto con el coloide tiroideo y presenta múltiples microvellosidades. La cara basal está en contacto con capilares que forman de una densa red alrededor de cada folículo. Por último, las caras laterales, están unidas mediante desmosomas a las caras laterales de las células foliculares vecinas. Las células foliculares tiroideas se caracterizan porque pueden su morfología dependiendo del grado de actividad de la glándula. Cuando la glándula está en reposo, las células foliculares presentan una forma aplanada, mientras que tras ser estimuladas adquieren una forma cilíndrica. Existe un segundo tipo celular en la tiroides que son las células C o células claras o células de Nonidez que se

encuentran inmensas en el estroma perifolicular. Las células C sintetizan calcitonina, una hormona peptídica de 32 aminoácidos que participa en la regulación del balance del calcio y del fosforo. (Jameson, J.L.,2007)



Tomada de Robins y Cotran. Atlas de Anatomía Patológica

- **Formación y embriología**

La glándula tiroides tiene un doble origen embriológico: la cresta neural y la faringe primitiva.

Durante la segunda – tercera semana de vida fetal aparece el primer esbozo tiroideo, se trata de la porción central principal del tejido tiroideo originado en la faringe primitiva y del que derivan las células foliculares. Este tejido surge como un divertículo de endodermo en la línea media del suelo de la faringe primitiva, que con el desarrollo fetal desciende caudalmente, convirtiéndose en un cordón celular que acaba dividiéndose en dos. La porción más craneal involuciona y acaba desapareciendo, dejando como único rastro el agujero ciego en la base de la lengua como punto de origen. La porción caudal desciende hasta la mitad del cuello donde se desarrolla en una estructura encapsulada bilobulada.

A diferencia de las células foliculares, las células parafoliculares o células C derivan de la cresta neural. De la unión de la cuarta y quinta bolsa faríngea surgen los cuerpos últimos branquiales de los que derivan no sólo las células parafoliculares sino también las glándulas paratiroides. Alrededor de la semana 7, este tejido se une con la porción central principal y ya en la semana 8 se encuentra totalmente formado. Esta fusión tiene como resultado la dispersión de las células C por la glándula, concentrando su población celular en los tercios superiores de los lóbulos laterales. Esta distribución explica por qué los carcinomas medulares de tiroides, que derivan de las células parafoliculares, se inician en la porción superior de los lóbulos. (Jean-François Henry, 2005)

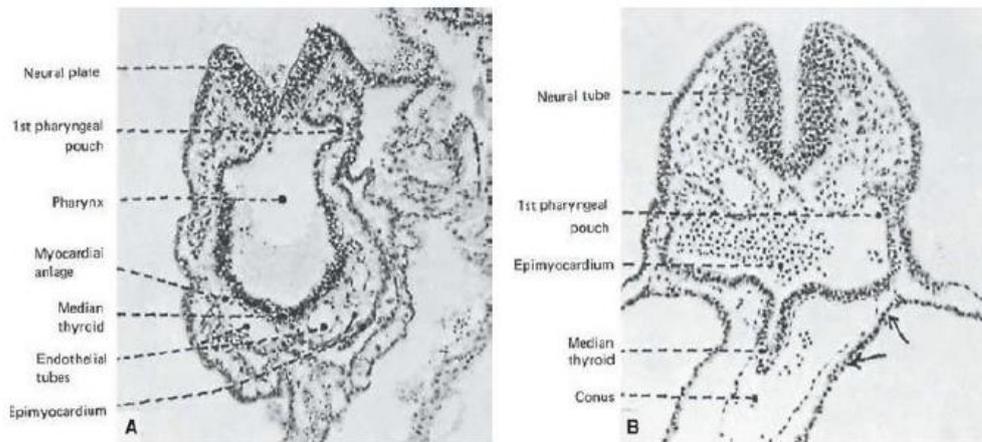
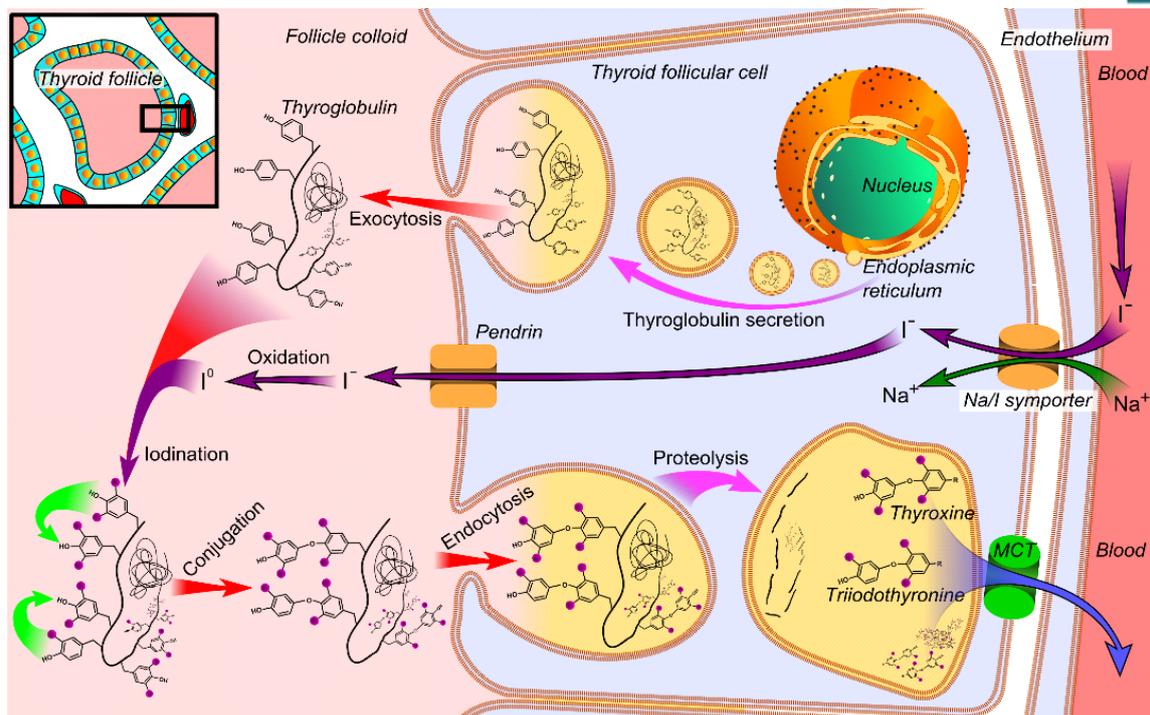


FIGURE 2.4 Sections of human embryos showing thyroid development. A: Section through a 2-somite embryo (x150). B: Section through the thyroid anlage of a 10-somite embryo (x150).

Tomado de Werner & Ingbar's The thyroid: A fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012

- **Fisiología**

Es de vital importancia comprender la fisiología de secreción hormonal y del mecanismo de actuación de las hormonas tiroideas para así más tarde poder entender el porqué de los tratamientos en la patología. La célula folicular que delimita el folículo tiene una polaridad, es decir, su parte apical, la que limita directamente con el coloide, es diferente a su parte laterobasal. Esta diferencia radica principalmente en los diferentes transportadores que posee. El yodo obtenido en la dieta llega por el torrente sanguíneo hasta la célula folicular en forma de ion yoduro y penetra en ella por su membrana basolateral gracias a un gradiente electroquímico a través de un cotransportador Na-I (NIS); una vez llega a la membrana apical a través de un transportador llamado pendrina llega a la luz del coloide. Mientras en el retículo endoplásmico rugoso de la célula se sintetiza la tiroglobulina y se secreta a través de vesículas por exocitosis a la luz coloidal. Una vez en el coloide, el yoduro se oxida en yodo, gracias al encima yoduro peroxidasa (TPO), quien reacciona con los residuos de tirosina de la tiroglobulina y se convierte en tiroglobulina yodada, la cual por un proceso de conjugación empareja estos residuos y vuelve a entrar en la célula por endocitosis. Ya en la célula las proteasas digieren la tiroglobulina liberando hormonas T3 y T4. (Molina, P, 2013; Guyton, Hall, 2011)



Tomado de Häggström, Mikael (2014). Medical gallery of Mikael Häggström 2014. WikiJournal of Medicine

El 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas corresponde a tiroxina, la cual sufre una desyodación en los tejidos convirtiéndose en triyodotironina. Sus funciones son prácticamente las mismas diferenciándose en la rapidez y en la intensidad de su acción (la T3 es cuatro veces más potente que la T4). En condiciones normales se generan unos 80 μg de tiroxina diarios que acaban equivaliéndose a 35 μg de triyodotironina.

Cuando son liberadas al torrente sanguíneo el 99% de estas hormonas se unen a proteínas plasmáticas, principalmente: globulina fijadora de tiroxina, prealbúmina y albúmina fijadora de tiroxina; liberándose a los tejidos lentamente para volverse a almacenar en las células. (F. Casanueva Freijo, 1995)

- **Regulación de la glándula tiroidea**

La secreción de las hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, en el que intervienen otras dos hormonas la TRH (secretada por el hipotálamo en el núcleo paraventricular) y la TSH (secretada por la hipófisis). La TRH estimula la secreción de TSH quien a su vez estimula la tiroides para que secrete las hormonas tiroideas, al alcanzar niveles altos de T3 y T4 a través de feedback negativo se disminuye la secreción hipotalámica evitándose así de un exceso hormonal. (Dongbin Ahn,2016; Vicotr M. Arce,2006)

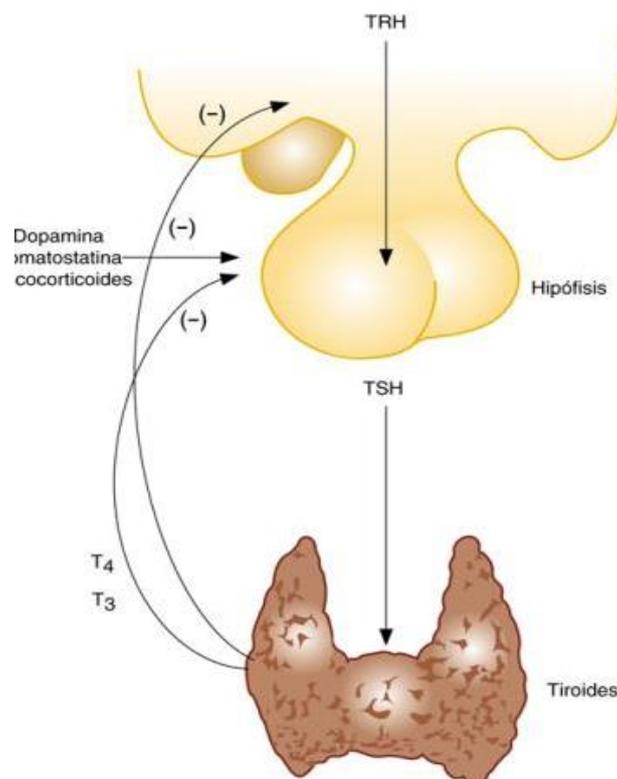
Existen diversas sustancias que inhiben la síntesis tiroidea, denominadas en conjunto bociógenas:

- Fármacos antitiroideos como el propiltiuracilo (PTU) y el metimazol que inhiben la organificación y la oxidación del yodo. Además, el PTU inhibe también la desyodación periférica de T4 a T3.

- El yodo administrado en altas dosis tras el uso de antitiroideos produce el efecto Wolff-Chaikoff, fenómeno de autorregulación que inhibe la organificación de forma temporal.
- Los corticoides inhiben el eje hipófisis – tiroides, la conversión periférica de T4 en T3 y disminuyen la concentración plasmática de TSH.

Las hormonas tiroideas cumplen numerosas y muy variables funciones en el cuerpo humano: aumentan la transcripción de una gran cantidad de genes, aumentan la actividad metabólica celular, estimulan el crecimiento y el desarrollo cerebral, aumentan el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca; aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración, aumentan la motilidad digestiva, producen efectos excitadores sobre el sistema nervioso central, poseen efecto sobre la función muscular, sobre el sueño y sobre otras glándulas endocrinas como el páncreas (estimulando la secreción de insulina por incremento del metabolismo de la glucosa), las paratiroides (elevando las necesidades de PTH por activación de la formación de hueso) y suprarrenales (aumentando la secreción de corticoides por un incremento de la velocidad de desactivación hepática de estos); y también poseen efecto sobre la función sexual. (Jameson, J.L,2007; Guyton, Hall, 2011)

La calcitonina, sintetizada por las células parafoliculares, disminuye la calcemia al inhibir la resorción ósea y estimular el depósito de calcio en los huesos.



Tomado de Hershel Raff, Michael Levitzky. Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas.

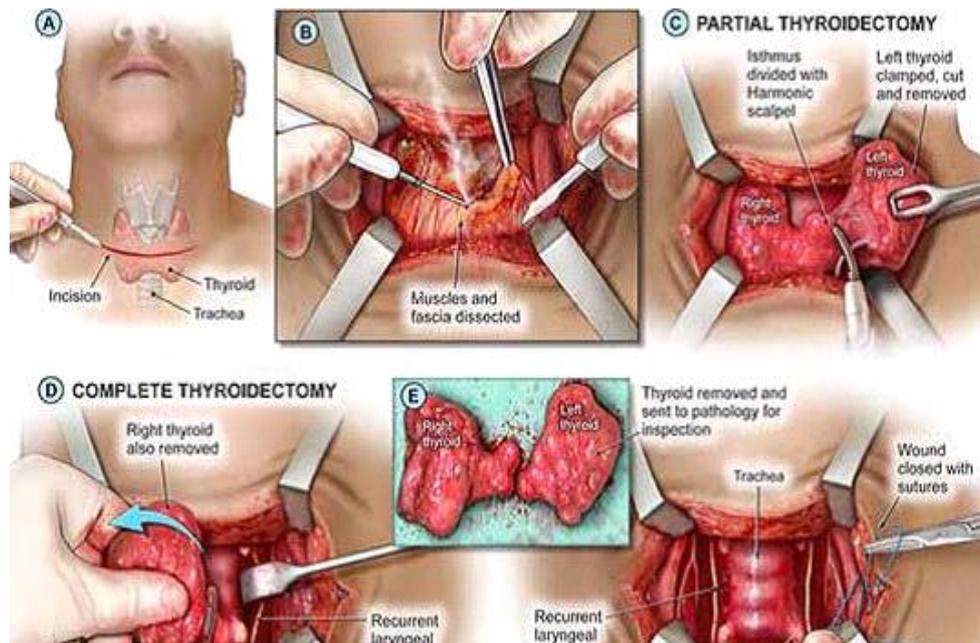
Procedimiento quirúrgico:

La historia señala a Albucasis como el primer cirujano en intentar la extirpación de un bocio, casi un milenio atrás, en Bagdad; pero son Theodor Billroth primero y Theodor Kocher después, los creadores de la moderna técnica de tiroidectomía, que la hicieron una operación no sólo frecuente sino muy segura. Sin embargo, aún hoy esta cirugía se mantiene como un proceder delicado, que requiere de experiencia y de una paciente meticulosidad en su ejecución, por sus posibles y graves complicaciones relacionadas con 2 estructuras vecinas del tiroides; las glándulas paratiroides y los nervios laríngeos superiores e inferiores (NLS y NLI). Con el objetivo de minimizar estas complicaciones, se estableció un procedimiento sistemático que presta particular atención a los detalles anatómicos y garantiza a la vez la radicalidad oncológica. (Townsend,2008)

El paciente debe colocarse en decúbito dorsal. La incisión debe ser simétrica para evitar problemas estéticos, cuanto más baja sea mejores resultados estéticos se obtienen, y debe adaptarse a cada paciente. Suele realizarse sobre un pliegue natural de flexión, aproximadamente dos o tres traveses por encima de la escotadura esternal.

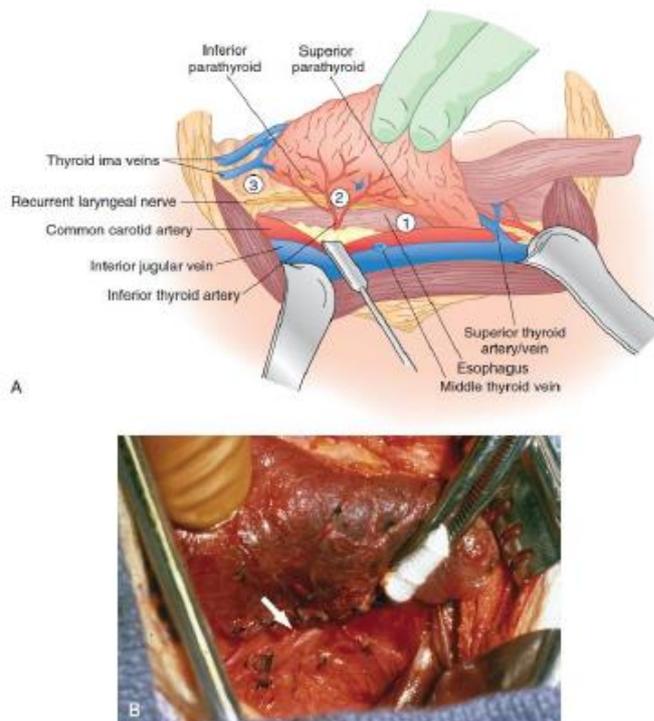
El siguiente paso es la exposición de la celda tiroidea, una buena exposición supone una mejor garantía de una cirugía tiroidea de calidad. Para ello, no es necesario seccionar obligatoriamente los músculos infrahioideos. Con el bisturí se incide en la línea de unión entre las aponeurosis cervicales superficiales y medias, desde el ángulo del cartílago tiroides hasta la escotadura esternal; esta línea es avascular. Se separa de manera lateral los músculos esternocleidohioideos y luego los esternotiroideos, dejando al descubierto la glándula; si estos músculos hubieran sido invadidos por el tumor y estuvieran adheridos a la glándula se reseca la parte adherida de ellos en bloque junto con la glándula.

Una vez expuesta la glándula, como ya se ha comentado, se puede llevar a cabo cualquier variedad de tiroidectomía. La loboistmectomía y la tiroidectomía total sólo difieren en su bilateralidad, pero la técnica es la misma. (Antonio Sitges-Serra,2009; Equipo et al,2013)



Tomado de Townsend CM. Sabiston textbook of surgery international edition.
19th ed. United States: Elsevier; 2012

Se comienza localizando el eje traqueal y reclinándose hacia arriba el istmo tiroideo se despega la cara anterior de la tráquea del espacio avascular comprendido entre las venas tiroideas inferiores derechas e izquierdas. Después se localiza y se disecciona el borde superior del istmo, habiendo identificado bien previamente la presencia o no del lóbulo piramidal y de ligar la arcada arterial supraístmica. Una vez liberado el istmo se secciona con el bisturí eléctrico o de hoja fina. A partir de este punto la disección de los lóbulos es más rápida, separándose la cara posterior de los lóbulos de la cara lateral de la tráquea hasta el ligamento de Gruber. Se comienza liberando el polo inferior, prestando especial atención en la identificación de las paratiroides inferiores. Luego se procede a la liberación de la cara posterior para lo cual hay que primero descubrir la arteria tiroidea inferior, porque su seguimiento conduce al nervio recurrente y porque es la responsable de la vascularización de las paratiroides. Segundo hay que identificar el nervio laríngeo recurrente, más o menos en la parte media del polo inferior. Su lesión es una de las complicaciones típicas de la cirugía del tiroides, y suele detectarse cuando el paciente al despertar presenta ronquera.



Tomado de Townsend CM. Sabiston textbook of surgery international edition.
19th ed. United States: Elsevier; 2012

Por último, el tercer punto importante a la hora de liberar el lóbulo es la conservación de las glándulas paratiroides, existe un riesgo alto de hipoparatiroidismo postoperatorio debido a estos procedimientos quirúrgicos. Es importante que el cirujano sepa que las enfermedades del tiroides pueden alterar las referencias anatómicas normales de las paratiroides por lo que debe tener especial precaución ante cualquier estructura que se le asemeje. Una forma que facilita su identificación es la inyección intravenosa de azul de metileno o azul de toluidina ya que se fija sobre ellas. Es de vital importancia conservar la vascularización terminal, así como el drenaje venoso. Para terminar la disección glandular se debe liberar el polo superior, respetando el músculo cricotiroides y su aponeurosis al que a veces se encuentra adherido.

Una vez reseca la glándula, puede llevarse a cabo el vaciamiento ganglionar del compartimento central, correspondiente a los sectores VI y VII. Se disecciona y

se reseca entre el eje carotideo lateralmente y el surco traqueoesofágico medialmente. El hueso hioides y el mediastino superior lo delimitan craneocaudalmente.

Para concluir la intervención, se procede al cierre del campo. Se suele lavar el lecho quirúrgico con suero templado para la identificación de puntos sangrantes facilitando su hemostasia. El lavado final de la celda se realiza con un antiséptico no yodado para que no se alteren las pruebas gammagráficas o el posterior tratamiento con yodo radioactivo. La colocación de drenaje no está protocolizada, si se decide colocar se mantendrá hasta el alta. Tras suprimir la

hiperextensión cervical, a la que se sometió al paciente para el abordaje quirúrgico, se cierra mediante sutura. (Raúl Peralta Pérez,1999)

- **Tipos de cirugía:**

Lobectomía o hemitiroidectomía

La lobectomía está indicada en los pacientes con un nódulo tiroideo solitario indeterminado. Este es el caso de pacientes con el hallazgo citológico sospechoso de neoplasia folicular, o con biopsias no diagnósticas. La lobectomía se considera una intervención quirúrgica suficiente en el tratamiento de los carcinomas papilares intratiroideos, aislados, de bajo riesgo y de pequeño tamaño (menor de 1 cm), en ausencia de metástasis ganglionares cervicales.

Tiroidectomía casi total

Se entiende por tiroidectomía casi total, la extirpación de todo el tejido tiroideo visible macroscópicamente, dejando sólo una pequeña cantidad de tejido inferior a 1 gramo en la región adyacente a la inserción del nervio recurrente en el músculo cricotiroideo.

Tiroidectomía total

La tiroidectomía total está indicada en los pacientes con tumores de más de 4 cm, atipia marcada en la biopsia, en los pacientes con biopsia sospechosa de carcinoma papilar, historia familiar de carcinoma de tiroides o con historia de radiación previa. También se puede practicar la tiroidectomía total en pacientes con enfermedad nodular bilateral o en los pacientes que prefieren una tiroidectomía total en un tiempo para evitar la posibilidad de someterse a una segunda cirugía en el lóbulo contralateral. (Townsend CM, 2012)

Cirugía ganglionar (linfadenectomía)

Las metástasis en ganglios linfáticos cervicales están presentes en un porcentaje no desdeñable de pacientes con carcinoma papilar en el momento del diagnóstico y en una menor proporción en pacientes con carcinoma folicular. En niños y jóvenes la afectación ganglionar es más frecuente. Hoy en día, se considera que la disección cervical del área central del cuello (área VI) está indicada en pacientes con carcinoma papilar y sospecha de carcinoma de Hürthle. La tiroidectomía total o casi total sin disección ganglionar central puede ser apropiada para el carcinoma folicular y puede ser una alternativa para el carcinoma papilar y el de células de Hürthle cuando se sigue de tratamiento ablativo con radioyodo.

La disección ganglionar linfática del compartimento lateral del cuello está indicada en pacientes con metástasis ganglionares demostradas mediante biopsia y detectadas clínicamente o mediante pruebas de imagen, especialmente cuando existen probabilidades de fracaso de tratamiento con radioyodo; en función del tamaño de las adenopatías, su número o la histología agresiva del tumor primario. (Erich OP Basurto-Kuba,2010)

Tiroidectomía en dos tiempos

La segunda intervención para completar la tiroidectomía es necesaria cuando se diagnostica un carcinoma tras una lobectomía por un nódulo con biopsia indeterminada o no diagnóstica, es decir, en todos los casos de carcinoma con la única excepción de los carcinomas papilares menores de 1 cm, intratiroideos, de bajo riesgo y sin metástasis ganglionares. El fundamento de completar la tiroidectomía se encuentra en la exéresis de enfermedad multifocal y de permitir tratamiento ablativo con radioyodo.

En los últimos años, también ha sido un tema muy discutido el vaciamiento ganglionar profiláctico. Se sabe que hay metástasis ganglionares regionales en el momento del diagnóstico en el 20 al 90% de los casos de carcinoma papilar, y en menor proporción en otros tipos histológicos. No obstante, diversos estudios publicados refieren que las metástasis ganglionares del carcinoma papilar no tienen un efecto importante en la evolución de los pacientes con bajo riesgo, pero pueden empeorar la supervivencia en pacientes con otros factores de riesgo como la edad superior a 45 años, las metástasis a distancia o tumores de gran tamaño.

También se ha comprobado que el riesgo de recidiva local es mayor en los pacientes con metástasis ganglionares, especialmente en los que tienen metástasis múltiples y/o extensión extracapsular. Este procedimiento quirúrgico está indicado en cualquiera de las siguientes circunstancias: carcinoma tiroideo primario de más de 1 cm, nódulos tiroideos contralaterales, metástasis regionales o a distancia, historia previa de radiación en cabeza y cuello, y antecedentes de carcinoma diferenciado de tiroides en familiares de primer grado.

La edad mayor de 55 años también puede ser un criterio de tiroidectomía total o casi total dado el mayor riesgo de recidiva en este grupo de edad. (Jean-François Henry, 2005; Townsend CM, 2012)

- **Complicaciones:**

Aunque la realización de la primera tiroidectomía es atribuida a Albucasis hace un milenio atrás, fueron Theodor Billroth y Theodor Kocher los creadores de la técnica moderna de la tiroidectomía. Desde entonces este tipo de cirugía ha tenido un creciente perfeccionamiento.

El continuo avance de la medicina ha llevado a un mayor conocimiento de las diferentes patologías tiroideas y ha permitido el desarrollo de técnicas quirúrgicas más refinadas.

En la cirugía de la glándula tiroides la mortalidad prácticamente ha desaparecido (1%), sin embargo, la morbilidad sigue siendo un motivo de permanente preocupación para el cirujano. A pesar de que siempre está latente el riesgo de complicaciones, éstas son raras cuando el cirujano posee un acabado conocimiento de la fisiopatología de la glándula, está familiarizado con la anatomía del cuello, posee experiencia y aplica técnicas quirúrgicas meticulosas

y bien regladas. No obstante, existen circunstancias que ponen a prueba al especialista más experimentado en este tipo de cirugía.

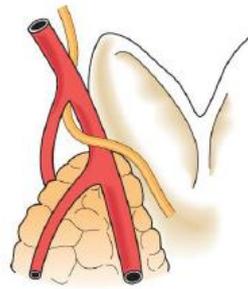
Pese a la considerable experiencia acumulada por los cirujanos pioneros de la cirugía tiroidea, la identificación de eventos asociados a las complicaciones quirúrgicas es relativamente reciente. Algunos de estos factores son, entre otros, la extensión de la resección quirúrgica, necesidad de reoperaciones, realización de disecciones nodales del cuello y grado de experiencia del cirujano.

En relación a la extensión de la cirugía existe una tendencia creciente a realizar tiroidectomías totales no solamente en los cánceres tiroideos sino también en enfermedades quirúrgicas benignas de la glándula tal como los bocios multinodulares con la finalidad de evitar reoperaciones en pacientes que previamente han sido sometidos a tiroidectomía subtotal. Sin embargo, existe controversia sobre si los eventuales beneficios superan las potenciales complicaciones. El proceder técnico que se recomienda en la tiroidectomía está diseñado para prevenir las posibles complicaciones en la cirugía tiroidea. No hay lugar para improvisaciones por las graves consecuencias que éstas pueden tener para el paciente exponiéndole a un riesgo vital y/o afectando negativamente su calidad de vida. En este artículo se analizan las complicaciones de mayor importancia de la cirugía tiroidea con énfasis en la lesión del nervio laríngeo recurrente, el hipoparatiroidismo transitorio y permanente, el sangrado post operatorio que amerite una urgente revisión de la hemostasia y la lesión de nervio laríngeo superior. También se comentan otras complicaciones de menor trascendencia pero igualmente importantes como seromas e infección de herida operatoria y el hipotiroidismo secundario la cirugía (Pérez P, 2018; D Morales, 2019)

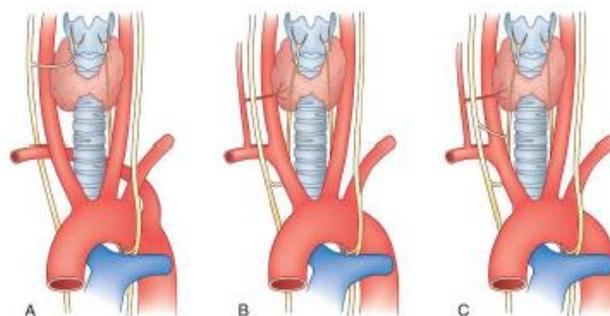
- LESIÓN DE NERVIO LARINGEO RECURRENTE

Es la complicación más temida por cirujanos y pacientes. Su incidencia fluctúa entre el 0 y 14%. La lesión unilateral provoca parálisis de la cuerda vocal ipsilateral con la consecuente disfonía manifestada por voz bitonal. La lesión bilateral es una situación catastrófica que conduce a la obstrucción de la vía respiratoria por parálisis de ambas cuerdas vocales. Es preciso reconocerla precozmente puesto que se deben poner en marcha de inmediato las medidas encaminadas a asegurar una vía aérea permeable mediante intubación o traqueostomía. Afortunadamente, si se posee la experiencia necesaria para realizar este tipo de cirugía, la lesión bilateral es excepcional. La parálisis de cuerda vocal puede ser temporal o permanente. La temporal se resuelve en el curso de 6 a 8 semanas, mientras que, en la lesión permanente, la calidad de voz queda deteriorada pudiendo mejorar gradualmente por compensación laríngea. La parálisis unilateral definitiva exige un período de adaptación para que la cuerda vocal sana pueda compensar parte de las funciones de la lesionada siendo indispensable la reeducación de la voz y la rehabilitación foniátrica. Es importante precisar que las lesiones definitivas de nervio laríngeo recurrente son poco frecuentes, y que la mayor parte de las alteraciones de

dichos nervios son leves y temporales con estados de disfonía, secundarios a una excesiva manipulación o esqueletización del nervio durante el acto quirúrgico. Existen situaciones que conllevan un mayor riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente. Las reoperaciones implican inflamación, adherencias y fibrosis que ocultan y/o distorsionan la anatomía habitual de la región cervical. Los bocios multinodulares voluminosos producen elongaciones y desplazamientos anormales del nervio siendo a veces difícil diferenciarlo de estructuras vasculares o fibrosas. Por otra parte, la cirugía oncológica en algunas ocasiones exige la sección obligada de un nervio englobado y/o infiltrado por un tumor maligno. También en los cánceres con metástasis nodales en que es necesario realizar una disección cervical el riesgo de lesión es más elevado. Otros factores serían antecedentes de irradiación cervical, enfermedad de Graves y variaciones anatómicas. Durante el preoperatorio de cualquier intervención sobre la glándula tiroides es muy conveniente realizar en forma rutinaria una laringoscopia indirecta, la cual evidenciará cualquier alteración existente previa a la cirugía y que posteriormente podría atribuirse a secuelas de la operación. La mayoría de las comunicaciones informan que las lesiones iatrogénicas del nervio laríngeo recurrente podrían ser minimizadas si se realiza una tiroidectomía extracapsular identificando, exponiendo y siguiendo cuidadosamente su trayecto, sin una excesiva esqueletización ni tracción. La localización más frecuente del nervio laríngeo recurrente es el triángulo limitado por la vaina carotídea, la tráquea y esófago y la arteria tiroidea inferior siendo esta última el elemento de referencia principal. El punto más conflictivo es su entrada a la laringe, ya que en ese lugar se encuentra en íntimo contacto con la glándula. Una buena hemostasia y el uso prudente del electrobisturí en los pequeños vasos perineurales evita lesiones por quemaduras. En patología tiroidea benigna si no es posible una clara identificación de las estructuras es preferible dejar parte de la cápsula glandular como plano de seguridad. Si bien es cierto que la tiroidectomía extracapsular con la búsqueda rutinaria del nervio recurrente proporcionaría la mejor oportunidad para evitar lesiones intraoperatorias, algunos autores prefieren la tiroidectomía intracapsular sin visualización del nervio. El uso de lupas frontales es una ayuda relevante para ubicar y mantener la integridad del nervio laríngeo recurrente puesto que se logra la magnificación de todos los elementos anatómicos del campo operatorio. La palpación del nervio bajo el polo inferior de la tiroides ha sido descrita como maniobra útil para ubicarlo; esto se puede lograr traccionando hacia craneal y medial el lóbulo tiroideo correspondiente. También ayudaría a su identificación y preservación la neuromonitorización intraoperatoria de este nervio mediante electrodos intramusculares situados en las cuerdas vocales mediante endoscopia o a través de la membrana cricotiroidea o en la superficie del tubo endotraqueal.



Tomado de Townsend CM. Sabiston textbook of surgery international edition.
19th ed. United States: Elsevier; 2012



Tomado de Townsend CM. Sabiston textbook of surgery international edition.
19th ed. United States: Elsevier; 2012

- HIPOPARATIROIDISMO

La morbilidad de la cirugía tiroidea está relacionada directamente con la extensión de la resección quirúrgica siendo esto dramáticamente patente en relación con la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo postoperatorio. Al respecto, la tiroidectomía total puede llegar a tener una incidencia de hipoparatiroidismo mayor de 30%, mientras que la tiroidectomía subtotal y la lobectomía más istmectomía excepcionalmente se asocian a estas complicaciones. La hipocalcemia postoperatoria sigue siendo la complicación más frecuente tras la tiroidectomía total². La hipocalcemia transitoria habitualmente es consecuencia del trauma quirúrgico sobre las glándulas paratiroides el cual provoca una insuficiencia paratiroidea temporal cuya duración es menor de 6 a 12 meses y ocurre en el 6,9% a 46% de las tiroidectomías. El hipoparatiroidismo definitivo (> 6 a 12 meses) es el resultado de la extirpación inadvertida y/o desvascularización de todas las glándulas paratiroides y varía entre el 0,4 a 33% de las tiroidectomías totales. En la mayoría de los pacientes la hipocalcemia es subclínica. Cuando existen síntomas, éstos aparecen habitualmente entre el primero y séptimo día del postoperatorio llegando el calcio a sus niveles más bajos al 3 día, sin embargo, no hay que descuidar que, siendo poco corriente, pueden ocurrir hipocalcemias más tardías (después del 5º día), por lo que se

recomienda en un atento seguimiento hasta descartar esta última posibilidad. Inicialmente la clínica de hipocalcemia puede ser sutil presentándose ansiedad, laxitud, letargo, parestesias acrales y circunmolares y entumecimiento. También pueden hacerse manifiestos los signos de Chvostek y de Trousseau. En la hipocalcemia grave asoma el espasmo carpopedal, estridor laríngeo, convulsiones y/o tetania. A largo plazo, en pacientes con hipoparatiroidismo definitivo puede haber calcificaciones de los ganglios basales del cerebro y existe un mayor riesgo de formación de cataratas. Los factores de riesgo descritos de hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente en cirugía tiroidea son extensión de la cirugía, reintervenciones, linfadenectomía cervical, tiroidectomía por enfermedad de Graves o por carcinoma tiroideo, ligadura de la arteria tiroidea inferior en su tronco, número de paratiroides identificadas y preservadas en el acto operatorio y la experiencia del cirujano. El conocimiento anatómico de la localización típica y atípica de las glándulas paratiroides, así como de su búsqueda sistemática en toda intervención quirúrgica, son factores determinantes para minimizar su iatrogenia. Las paratiroides son glándulas pequeñas, habitualmente 4, 2 superiores y 2 inferiores, miden 4 a 6 mm de diámetro mayor, pesan 30 a 40 mg cada una, tienen forma elíptica, color amarillo-rojizo o amarillo-marrón y su ubicación es inconstante, lo cual hace relativamente complejo su identificación durante la cirugía. Las paratiroides superiores por lo general se ubican en la mitad superior del tercio medio de la tiroides (80-90%) y las inferiores en el tercio inferior de la glándula (70-90%) a un cm bajo o sobre la arteria tiroidea inferior respectivamente. Aunque no está resuelto el dilema de cuantas paratiroides deben preservarse para mantener los niveles de calcio sérico normales, se sugiere conservar al menos dos glándulas y realizar la ligadura de la arteria tiroidea inferior en sus ramas y no en su tronco principal, contiguo a la cápsula tiroidea, puesto que el 80% del aporte sanguíneo de las paratiroides depende de esta arteria. Una situación de particular relevancia fisiopatológica es que las paratiroides funcionan en forma independiente, por lo cual frente a un estímulo de secreción de PTH no actúan todas a la vez, sino que sólo 1 ó 2. Por esta razón es posible que un paciente en que se ha resecado solo 1 paratiroides evolucione con hipoparatiroidismo. En las tiroidectomías totales los niveles de calcio sérico postoperatorio deben medirse rutinariamente. Los resultados de las calcemias pueden ser influenciados no sólo por las alteraciones de las paratiroides si no por otras causas como la hemodilución perioperatoria que puede disminuir su valor, el síndrome del "hueso hambriento" en pacientes con hipertiroidismo y osteodistrofia, la toma y traslado de la muestra, además del método de análisis del calcio plasmático¹³. El punto de corte para definir hipocalcemia es de 8,0 mg/dl. En la valoración precoz de la función paratiroidea resulta una herramienta útil la medición de niveles séricos de PTH puesto que con resultados sobre 12 pg/ml casi siempre la hipocalcemia se asocia a recuperación espontánea. Si los síntomas y signos de hipocalcemia son leves se manejan con calcio oral y vitamina D terapia que puede ser atingente mantener hasta por 2 meses. Si la clínica de hipocalcemia continúa por más de 6 meses el aporte deberá ser permanente. Cuando los síntomas de hipocalcemia son

severos la situación amerita la administración de calcio intravenoso con lo cual los síntomas se alivian de inmediato. Se recomienda utilizar una ampolla de gluconato de calcio al 10% a pasar en 4 a 5 minutos y repetir la dosis en caso de persistir la sintomatología. En casos refractarios, puede utilizarse un goteo intravenoso de calcio (20 a 30 ml de gluconato cálcico al 10% en 500 cc de solución glucosalina). Se ha descrito que la administración oral de 1 µg de calcitriol dos veces al día y 500 mg de calcio oral 3 veces día sería efectiva para prevenir la hipocalcemia sintomática después de la tiroidectomía total. Cuando ha ocurrido una resección inadvertida o inevitable de una glándula paratiroides o se ha producido daño de su irrigación durante una cirugía tanto en lesiones benignas como malignas tiroideas, ésta debe ser fragmentada y luego trasplantada en el músculo esternocleidomastoideo o un músculo del antebrazo. El autotrasplante tiene una efectividad de casi el 100% y se logra gracias a que el tejido paratiroideo logra una vascularización muy rápida en el músculo, estando a la semana prendido y a las 2 ó 3 semanas con funcionalidad completa. También el tejido paratiroideo puede ser crioprecipitado y posteriormente trasplantado pero la efectividad es bastante menor (50%). Otra técnica que se ha sugerido como el tratamiento ideal y definitivo del hipoparatiroidismo persistente es el alotrasplante de paratiroides. Se realiza a partir de células de glándulas donadas por pacientes con hiperparatiroidismo intervenidos quirúrgicamente. Luego estas células se mezclan con alginato, se congelan, procesan, cultivan y se va midiendo niveles de PTH para evaluar su viabilidad. El gran problema del alotrasplante de paratiroides es que como todo trasplante requiere de una terapia inmunosupresora con todos los efectos secundarios que ella conlleva, y que incluso pueden ser peores a los síntomas de la hipocalcemia. En enfermos que estaban previamente con terapia inmunosupresora se ha reportado hasta 10 años de buena función del injerto. Con el advenimiento del alginato, el cual hace de filtro para las células inmunes, el uso del tratamiento inmunosupresor estaría en evaluación, razón por la cual el alotrasplante aparece como una buena solución para tratar el hipoparatiroidismo definitivo, sin embargo, faltan estudios para que su uso sea instaurado. La alta prevalencia mundial de la obesidad ha popularizado el bypass gástrico como solución efectiva para esta condición. Los efectos endocrinos que conlleva la operación están aún en evaluación. Al respecto, cuando un paciente es sometido a esta cirugía, el sitio principal de absorción del calcio que es el duodeno y el yeyuno proximal, quedan excluidos redundando en un riesgo de hipocalcemia, por lo cual la suplementación de calcio y vitamina D son necesarios para prevenir deficiencias y secuelas de hipoparatiroidismo secundario. Si esta situación se relaciona con la realización de una tiroidectomía previa o posterior al bypass gástrico los riesgos de hipoparatiroidismo podrían sumarse.

- HEMATOMA CERVICAL POSTOPERATORIO

La hemorragia post tiroidectomía, cuya incidencia varía entre un 0,4-4,3%, es una complicación severa que puede ocasionar compresión de la traquea, obstrucción aguda de la vía respiratoria y asfixia, por el escaso espacio y poca

distensibilidad de la región cervical. Por ende, una hemorragia postoperatoria no advertida puede ocasionar la muerte en un corto lapso de tiempo. Se manifiesta por disnea, dolor, sensación de opresión cervical, disfagia, disfonía, estridor y por signos como aumento de volumen cervical, alto débito del drenaje y salida de sangre por la línea de sutura. Los exámenes imagenológicos son innecesarios para realizar el diagnóstico. El uso de apósitos cervicales durante el postoperatorio puede enmascarar la formación de un hematoma y retrasar el diagnóstico. Esta grave complicación de la tiroidectomía suele ocurrir en operaciones difíciles desde el punto de vista técnico y acontece habitualmente dentro de las primeras 8 a 12 horas postoperatorias siendo excepcional su aparición posterior a las 24 horas plazo que debe ser tomada en cuenta en los pacientes que se incluyen en los programas de tiroidectomía ambulatoria. Si el sangrado proviene de una arteria la sintomatología será rápidamente evidente formándose un gran hematoma dentro del lecho operatorio. En este contexto los drenes no son de mucha ayuda, puesto que habitualmente se obstruyen por coágulos. Realizado el diagnóstico la revisión de hemostasia debe ser hecha en forma perentoria, llevando el paciente a pabellón para vaciar el hematoma y realizar la ligadura de los vasos sangrantes, teniendo muy presente el cuidado del nervio laríngeo recurrente y de las glándulas paratiroides para que no sean dañados en el curso de la cirugía. El lecho quirúrgico debe explorarse cuidadosamente, lavar con suero tibio, revisar los sitios de origen del sangrado y efectuar la hemostasia. La mayoría de los sangrados tardíos son de origen venoso. Si el hematoma se diagnostica en la sala de recuperación y la asfixia es inminente, en ese mismo lugar debe abrirse la herida operatoria, vaciar el hematoma para descomprimir la vía aérea y luego pasar a pabellón. La prevención del sangrado se inicia durante el preoperatorio realizando una buena anamnesis que indague por trastornos de coagulación, hipertensión arterial, ingesta de fármacos tales como anticoagulante y ácido acetilsalicílico. Durante el intraoperatorio se debe realizar una rigurosa hemostasia de vasos pequeños y al final de la operación el anestesiólogo debe simular una maniobra de Valsalva elevando la presión intrapulmonar a 40 cm de H₂O para evidenciar y así poder corregir un eventual sangrado mientras permanece expuesto el campo operatorio. El manejo anestésico en una tiroidectomía es primordial para evitar sangrados postoperatorios. Durante la operación se precisa mantener la presión arterial estable y una vez finalizada la operación evitar esfuerzos durante la extubación traqueal, aparición de tos y/o vómitos, además de dolor, eventos que pueden dar origen a sangrado postoperatorio inmediato debido a que alguna de las ligaduras vasculares se suelte o que se abra algún vaso inadvertidamente no cauterizado durante la intervención. Un complemento importante para lograr una hemostasia efectiva es uso de lupas las cuales permiten una mejor identificación de los vasos sanguíneos, de los nervios y las paratiroides. Se ha demostrado que dicha magnificación permite reducir el tiempo operatorio y mejora los resultados de la tiroidectomía aumentando su seguridad. En las tiroidectomías la técnica hemostática de preferencia es la ligadura para grandes vasos y la coagulación con electro bipolar para los vasos pequeños. Se ha propuesto como

una alternativa que lograría los mismos fines el Ligasure Precise, el cual sería tan eficiente como la hemostasia tradicional y que permitiría realizar una técnica más depurada, logrando disecar mejor los tejidos. Este dispositivo es un sistema hemostático de electrocoagulación bipolar el cual mediante una pinza aprisiona, comprime y sella un vaso sanguíneo desnaturalizando el colágeno y la elastina tanto de la pared vascular, como del tejido periférico a éste. El compromiso térmico estaría limitado entre 1,5 a 3,3 mm más allá de la pinza. Estas características serían comparativamente ventajosas en relación el uso del electrocoagulador cuyo efecto térmico se extendería en forma más ampliada pudiendo producir lesiones del nervio por calor o quemaduras. El uso de drenajes cerrados aspirativos o no aspirativos en el lecho operatorio de una tiroidectomía suscita controversias. Los que están a favor de su utilización en forma rutinaria argumentan que el dispositivo previene el hematoma asfíctico puesto que la sangre se evacua a través de éste y se hace visible alertando en forma temprana la presencia de un sangrado. Por otra parte, se elimina la sangre residual del lecho operatorio y ayudaría a vaciar seromas que posteriormente pueden infectarse. Los que están a favor el uso selectivo del drenaje manifiestan que éste no previene, trata ni diagnostica la hemorragia postoperatoria. Cuando hay una hemorragia significativa el drenaje se obstruye por los coágulos. Además, el uso del dispositivo alarga la estadía hospitalaria, aumenta el índice de infecciones y no ofrece beneficios o es innecesario en la cirugía no complicada. En lo que existe acuerdo, es que en las intervenciones quirúrgicas complejas caracterizadas por anomalías de la coagulación, tratamiento anticoagulante, disecciones nodales cervicales extensas, espacios muertos amplios como en el caso de bocios voluminosos o grandes bocios retroesternales, el drenaje sería necesario. Tales situaciones constituirían no más del 10% de las cirugías tiroideas. Parece razonable plantear que el drenaje podría obviarse en un número significativo de tiroidectomías realizadas en pacientes sin factores que predispongan a un sangrado, cirugías de extensión moderadas y practicadas sin incidentes. La decisión de drenar o no drenar el lecho operatorio de una tiroidectomía debe adoptarla el cirujano ante cada caso en particular de acuerdo a su experiencia y criterios personales. El uso de drenes tipo penrose no está recomendada por el alto riesgo de infecciones y la necesidad de dejar apósitos que entorpecen la observación del cuello y eventualmente retardar el diagnóstico de un hematoma.

- LESIÓN DEL NERVIIO LARÍNGEO SUPERIOR

De las complicaciones de la tiroidectomía tal vez la lesión del nervio laríngeo superior ha sido la menos valorada. Tanto los problemas de aspiración por lesión de la rama interna como la laxitud de las cuerdas vocales que pudiera provocar la lesión de su rama externa se han atribuido, con frecuencia erróneamente, a iatrogenia del laríngeo recurrente. La consecuencia de la lesión del nervio laríngeo superior en algún tipo de pacientes es seria, fundamentalmente en algunos profesionales como profesores, locutores y cantantes entre otros, ya que la rama externa inerva al músculo cricotiroideo, cuya función es la aducción de

las cuerdas vocales, y su lesión se manifiesta por un cambio de la voz, debilidad y fatiga vocal. El enfermo no podrá alcanzar notas altas. Para minimizar el riesgo de lesión se recomienda traccionar el polo superior de la tiroides lateralmente, abrir el espacio entre el polo superior y la vía aérea y ligar los vasos del pedículo superior lo más cercano a la glándula, intentando previamente la identificación del nervio. No se recomienda una búsqueda obsesiva del nervio puesto que termina dañándolo.

- SEROMAS

Un aumento de volumen fluctuante en la herida operatoria, habitualmente detectado durante el cuarto a quinto día del postoperatorio, evidencia la presencia de una acumulación de suero o seroma del lecho operatorio. Estas colecciones son poco frecuentes debido al uso generalizado de drenajes. Si son mínimos puede observarse y esperar su reabsorción espontánea. Los de mayor cuantía se manejan con punciones aspiratorias, con estricta asepsia, siendo poco habitual que deba abrirse parte de la herida operatoria para su evacuación. El drenaje espontáneo del seroma puede ocasionar dehiscencia del platismo con riesgo de ocasionar una cicatriz cervical inestética.

- INFECCIÓN

La infección cervical post tiroidectomía es una situación infrecuente por tratarse de una cirugía limpia y por ende ocurre en menos del 1 a 2% de los casos. Parece ser más frecuente en la cirugía oncológica y del hipertiroidismo, a raíz de la inmunodepresión y de la excesiva manipulación de la glándula. Puede manifestarse como celulitis o como absceso. En el primer caso se expresa por eritema, aumento de calor local y de la sensibilidad de la piel que rodea la cervicotomía. Un absceso superficial se diagnostica por fluctuación y sensibilidad del área operatoria y en uno profundo puede agregarse fiebre, dolor, leucocitosis y taquicardia. El riesgo de infección depende principalmente de la calidad de los cuidados del pre y post operatorio y de la ocurrencia de un quiebre en la asepsia durante la tiroidectomía. El aseo y desinfección de la piel debe ser minuciosa. No se aconseja la profilaxis antibiótica salvo en pacientes con condiciones especiales como aquellos con valvulopatías cardíacas, inmunodeficiencia y diabetes mellitus severa. El uso de profilaxis antibiótica no afectaría la incidencia de infecciones del lecho operatorio. El manejo adecuado de la infección post tiroidectomía es clave para no dificultar ni prolongar la evolución post operatoria. La celulitis se trata con antibióticos que tengan buena cobertura contra gram-positivo (estafilococos y estreptococos). El absceso debe ser manejado mediante drenaje y uso de antibióticos de amplio espectro (cefuroxima, clindamicina, ampicilina/sulbactam) mientras se obtiene el resultado del cultivo.

- HIPOTIROIDISMO

La tiroides es una glándula secretora cuya extirpación o ablación con radioyodo produce hipotiroidismo definitivo, por lo cual cuando se realiza una tiroidectomía total o casi total y/o se aplica el radioisótopo en un cáncer diferenciado de

tiroides, el hipotiroidismo es una condición esperable y no se considera una complicación. La hormonoterapia de sustitución o de supresión de TSH logrará con relativa facilidad mantener o llevar al paciente al eutiroidismo, evitando la desagradable sintomatología que conlleva el estado hipotiroideo. Cuando el hipotiroidismo aparece después de una hemitiroidectomía y queda el hemitiroideo contralateral, el hipotiroidismo entonces es una complicación y se considera secundario a la cirugía.

Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo puede deberse a un defecto en cualquier parte del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. En la gran mayoría de los casos, es causada por una enfermedad tiroidea (hipotiroidismo primario). Con mucha menos frecuencia es causada por la disminución de la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) de la glándula pituitaria anterior o por la disminución de la secreción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del hipotálamo.

La causa del hipotiroidismo debe identificarse en cada paciente por los siguientes motivos:

- El hipotiroidismo puede ser transitorio y no requiere o solo terapia a corto plazo, como en pacientes con tiroiditis indolora o tiroiditis posparto. También es el caso del hipotiroidismo tras hemitiroidectomía, de manera que a veces, este es solo transitorio en los primeros meses tras la cirugía. (Su SY, 2009; Piper HG 2005; Johner A, 2011)
- Puede ser causado por un medicamento, como el litio o un medicamento que contiene yodo, y desaparece cuando se suspende el medicamento.
- Puede ser la primera o única manifestación de enfermedad hipotalámica o hipofisaria.

La causa a menudo se puede identificar, o al menos inferir fuertemente, a partir de la historia y el examen físico. (Rallison ML,1991)

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

En pacientes con hipotiroidismo causado por enfermedad de la glándula tiroides, la disminución de la secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) conduce a una reducción en las concentraciones séricas de las dos hormonas, lo que resulta en un aumento compensatorio en la secreción de TSH. Por lo tanto, la combinación de una T4 sérica baja y una concentración de TSH sérica alta confirma el diagnóstico de hipotiroidismo e indica que se debe a una enfermedad tiroidea primaria. (Vanderpump MP,2000)

Reconocemos dos grados de hipotiroidismo primario:

- Hipotiroidismo subclínico: el hipotiroidismo subclínico se define como una concentración sérica alta de TSH en presencia de concentraciones normales de

T4 y T3 sin suero. Esta combinación de hallazgos refleja la gran sensibilidad de la secreción de TSH a reducciones muy pequeñas en la secreción tiroidea. Estos pacientes tienen pocos, si los hay, síntomas y signos de hipotiroidismo.

- Hipotiroidismo manifiesto: el hipotiroidismo manifiesto se define como una concentración de TSH sérica alta en presencia de una concentración de T4 libre sérica baja. La mayoría de estos pacientes tienen síntomas y signos de hipotiroidismo.

Todos los trastornos de la tiroides que se consideran a continuación pueden causar hipotiroidismo subclínico o manifiesto.

Tiroiditis autoinmune crónica (de Hashimoto): la causa más común de hipotiroidismo en áreas del mundo con suficiente yodo es la tiroiditis crónica autoinmune (de Hashimoto), causada por la destrucción del tejido tiroideo mediada por células y anticuerpos. El trastorno tiene dos formas: bocio y atrófico. Se diferencian en la extensión de la infiltración linfocítica, la fibrosis y la hiperplasia de las células foliculares tiroideas de la glándula tiroides, pero no en su fisiopatología. Tanto los factores celulares como los humorales pueden contribuir a la lesión tiroidea y al hipotiroidismo en la tiroiditis autoinmune crónica. Las células T citotóxicas pueden destruir directamente las células tiroideas. Además, más del 90 por ciento de los pacientes con tiroiditis autoinmune crónica tienen altas concentraciones séricas de autoanticuerpos contra la tiroglobulina, peroxidasa tiroidea (antígeno microsomal de la tiroides) o el transportador de yoduro de sodio de la tiroides. Estos anticuerpos tienen poca o ninguna actividad funcional. Muchos pacientes también tienen anticuerpos que bloquean la acción de la TSH en el receptor de la TSH o que son citotóxicos para las células tiroideas. Los anticuerpos antitiroideos séricos no necesitan medirse de manera rutinaria en pacientes con hipotiroidismo primario manifiesto, porque casi todos tienen tiroiditis autoinmune crónica. Sin embargo, una prueba para detectar anticuerpos contra la peroxidasa antitiroidea puede ser útil para predecir la probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto permanente en pacientes con hipotiroidismo subclínico o en aquellos con tiroiditis indolora (silenciosa) o tiroiditis posparto.

Prevalencia: en las encuestas comunitarias, las concentraciones altas de anticuerpos antitiroideos peroxidasa en suero se encuentran en aproximadamente el 5 por ciento de los adultos y aproximadamente el 15 por ciento de las mujeres mayores. La frecuencia del hipotiroidismo subclínico es similar y la del hipotiroidismo manifiesto varía de 0.1 a 2 por ciento. En un estudio basado en la población, la incidencia global de tiroiditis autoinmune fue de 46,4 por 1000 sujetos durante un período de 20 años.

El hipotiroidismo es mucho más común (de cinco a ocho veces) en las mujeres que en los hombres. La mayoría de los que tienen hipotiroidismo tienen bocio, pero no todos los que tienen bocio y los anticuerpos antitiroideos circulantes tienen hipotiroidismo. (Samuels MH,1992; Weetman AP,1994)

En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES III), 13,344 personas sin enfermedad tiroidea conocida tuvieron mediciones de suero de TSH, T4, anticuerpos de tiroglobulina y anticuerpos de peroxidasa de tiroides con los siguientes resultados:

- Se encontró hipotiroidismo en 4.6 por ciento (0.3 por ciento manifiesta y 4.3 por ciento subclínica).
- Se encontró hipertiroidismo en el 1.3 por ciento (0.5 por ciento evidente y 0.7 por ciento subclínico).
- Las concentraciones séricas de anticuerpos contra la tiroglobulina fueron altas en 10 por ciento y las concentraciones séricas de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea fueron altas en 11 por ciento. Los últimos se asociaron con hipo o hipertiroidismo, mientras que los primeros no.
- Las concentraciones medias de TSH en suero fueron significativamente menores en los negros (1.7 por ciento) que en los blancos o en los mexicoamericanos.

Por lo tanto, una proporción significativa de la población de los Estados Unidos tiene evidencia de laboratorio de enfermedad tiroidea, lo que sugiere que la detección de rutina sería útil.

Susceptibilidad y factores de riesgo: la tiroiditis autoinmune crónica es más común en mujeres, especialmente en mujeres mayores. Se desconoce si el aumento en el riesgo en este último grupo se debe a la deficiencia de estrógenos o la edad. La tiroiditis autoinmune crónica también es la causa más común de hipotiroidismo en los niños, ya que se informa desde los uno y dos años de edad.

La tiroiditis autoinmune crónica está asociada con varios polimorfismos en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), los receptores de antígeno de células T y otras moléculas inmunomoduladoras, lo que sugiere un papel para la susceptibilidad genética. Sin embargo, el riesgo relativo es aproximadamente dos para la mayoría de las asociaciones, que también varían considerablemente entre los diferentes grupos raciales y étnicos. El síndrome de Turner y el síndrome de Down se asocian con una tasa de tiroiditis autoinmune más alta de lo esperado.

Independientemente de los factores que median la susceptibilidad genética, los pacientes con tiroiditis autoinmune crónica tienen más probabilidades de tener antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunes, como la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus dependiente de insulina. La tiroiditis autoinmune crónica es uno de los componentes del síndrome autoinmune poliglandular.

Otros factores de riesgo incluyen los siguientes:

La ingesta alta de yodo se ha asociado con la tiroiditis de Hashimoto. Las concentraciones séricas de anticuerpos antitiroideos aumentan después de que

la ingesta de yodo en la dieta aumenta en las regiones endémicas de bocio. Se sabe que las cantidades farmacológicas de yodo causan hipotiroidismo en pacientes con tiroiditis autoinmune crónica.

La deficiencia relativa de selenio se ha asociado con la tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo.

El aumento de peso infantil y el sobrepeso u obesidad a los 14 años se han asociado con la autoinmunidad tiroidea y el hipotiroidismo.

Fumar cigarrillos aumentó el riesgo de hipotiroidismo en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo, en un estudio de base poblacional, el tabaquismo se asoció con una menor prevalencia de hipotiroidismo y una mayor prevalencia de hipertiroidismo.

Encefalopatía de Hashimoto: la encefalopatía de Hashimoto es un síndrome poco común que se considera una vasculitis autoinmune; Los anticuerpos positivos para la peroxidasa tiroidea son probablemente un marcador sustituto de la autoinmunidad en estos pacientes. Con mayor frecuencia se caracteriza por un inicio subagudo de confusión, con un nivel alterado de conciencia, convulsiones y mioclono. En contraste con la disfunción cognitiva asociada con el hipertiroidismo o hipertiroidismo, las manifestaciones no se deben a un efecto directo de un estado tiroideo alterado en el sistema nervioso central. Este tema se revisa en detalle en otra parte.

Enfermedad iatrogénica: la tiroidectomía, el tratamiento con yodo radioactivo y la radioterapia externa son causas bien conocidas de hipotiroidismo.

Tiroidectomía: debido a que la T4 tiene una vida media de siete días, el hipotiroidismo ocurre dentro de dos a cuatro semanas después de la tiroidectomía total. El curso temporal después de la tiroidectomía subtotal en pacientes con hipertiroidismo de Graves es más variable. Ocurre dentro del primer año después de la cirugía en la mayoría de los pacientes; entre los que son eutiroideos en un año, aproximadamente del 0,5 al 1 por ciento se convierten en hipotiroideos cada año. El inicio tardío se debe presumiblemente a una tiroiditis autoinmune crónica superpuesta.

Terapia con yodo radioactivo: la terapia con yodo radioactivo ($I-131$) para el hipertiroidismo de Graves puede causar hipotiroidismo semanas, meses o años después. Los regímenes de dosis altas preferidos en la mayoría de los centros (para reducir la necesidad de retratamiento) dan como resultado hipotiroidismo en la mayoría de los pacientes dentro de los primeros dos a seis meses después de la terapia; el resto se convierte en hipotiroidismo a una tasa de 0,5 a 2 por ciento por año. Una minoría significativa de pacientes con bocio multinodular tóxico o no tóxico o adenomas de tiroides que funcionan de forma autónoma también se vuelven hipotiroideos después de la terapia con yodo radiactivo

Irradiación externa del cuello: la irradiación externa del cuello (en dosis de 25 Gy [2500 rads] o más) también causa hipotiroidismo. El efecto depende de la dosis,

el inicio es gradual y muchos pacientes tienen hipotiroidismo subclínico durante varios años antes de desarrollar una enfermedad manifiesta.

Linfoma de Hodgkin: un estudio evaluó a 1677 pacientes con linfoma de Hodgkin que fueron tratados con radiación en el cuello y fueron seguidos hasta por 20 años; la incidencia acumulada de hipotiroidismo fue del 30 por ciento y, en un estudio, fue más frecuente en pacientes con linfangiografía.

Radioterapia hiperfraccionada: los datos de niños sugieren que la radiación hiperfraccionada puede causar menos casos de hipotiroidismo que la terapia convencional.

Cáncer de cabeza y cuello: también se observa un efecto destructor de la tiroides con la irradiación total del cuerpo y la radioterapia externa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. En un estudio, el 53 por ciento de los pacientes irradiados con carcinoma de cabeza y cuello desarrollaron hipotiroidismo.

Cáncer de mama: la radiación externa para el cáncer de mama también puede provocar hipotiroidismo, según el área irradiada y si la tiroides está protegida. En un estudio pequeño (n = 40), el 15 por ciento de los pacientes irradiados y el 5 por ciento de los controles desarrollaron hipotiroidismo.

Accidente nuclear: la irradiación de la tiroides también puede promover la formación de anticuerpos antitiroideos. Los estudios en niños y adolescentes de Bielorrusia que estuvieron expuestos a radiaciones radiactivas después del accidente nuclear en Chernobyl observaron un aumento de la prevalencia de anticuerpos antitiroglobulina o peroxidasa antitiroidea entre los seis y los ocho años (19.5 versus 3.8 por ciento en niños no expuestos). La función tiroidea era normal en estos niños; Se desconoce su riesgo futuro de hipotiroidismo.

Yodo: tanto la deficiencia como el exceso de yodo pueden causar hipotiroidismo. La deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo (y bocio) en todo el mundo. Cuando se define como una ingesta de yodo de menos de 100 mcg / día, afecta a aproximadamente dos mil millones de personas, muchas de las cuales viven en áreas montañosas. La deficiencia de yodo es rara en América del Norte porque la sal yodada es ubicua y hay muchas otras fuentes de yodo en la dieta; persiste en algunas partes de Europa porque la sal yodada se consume con menos frecuencia en algunos países. En ciertas regiones (África, América del Sur), el efecto de la deficiencia de yodo se magnifica por el consumo de alimentos como las raíces de yuca que contienen cianoglucósidos; estas sustancias se metabolizan a tiocianato, que tiene propiedades antitiroideas y aumenta los efectos de la deficiencia de yodo.

El exceso de yodo también puede causar hipotiroidismo al inhibir la organificación con yoduro y la síntesis de T4 y T3 (el efecto Wolff-Chaikoff). Los sujetos normales se "escapan" rápidamente de este efecto del yodo. Sin embargo, los pacientes con glándulas tiroideas anormales no lo hacen, y pueden volverse hipotiroideos si se les administra yodo durante más de unos pocos días. Los pacientes con riesgo de hipotiroidismo inducido por yodo incluyen aquellos

con tiroiditis autoinmune crónica y aquellos que se han sometido a una tiroidectomía parcial o antecedentes de terapia con yodo radioactivo, indolora, posparto o tiroidea granulomatosa subaguda. El exceso de yodo puede derivarse de tónicos para la salud, medicamentos para la tos, tabletas de algas marinas y otros suplementos dietéticos, sustancias que contienen yodo (p. Ej., Betadine) aplicadas a la piel o la vagina, medicamentos como la amiodarona y agentes de contraste radiográficos.

Medicamentos: los medicamentos administrados intencionalmente para disminuir la secreción tiroidea (metimazol y propiltiouracilo [y perclorato]) pueden causar hipotiroidismo. Ninguno tiene otros usos y, por lo tanto, no debe ser la causa del hipotiroidismo en pacientes que no tienen antecedentes de hipertiroidismo. La etionamida, un fármaco antimicobacteriano utilizado como agente de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, es estructuralmente similar al metimazol y es una causa rara de hipotiroidismo

Los medicamentos utilizados para tratar afecciones no tiroideas que pueden causar hipotiroidismo incluyen carbonato de litio, amiodarona (un fármaco que contiene yodo), interferón alfa, interleucina-2, inhibidores de la tirosina quinasa e inmunoterapia con inhibidores de punto de control (por ejemplo, ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab). La TSH sérica debe medirse cada 6 a 12 meses en pacientes que toman estos medicamentos.

Los inhibidores orales de la tirosina quinasa (p. Ej., Sunitinib, sorafenib, imatinib, motesanib) utilizados para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma de células renales, cáncer hepatocelular, leucemia mieloide crónica y otros cánceres pueden causar hipotiroidismo. De los inhibidores de la quinasa, el sunitinib parece causar disfunción tiroidea con mayor frecuencia, ocurriendo en 15 de 42 pacientes (36 por ciento) en un informe y 21 de 40 pacientes en otro informe.

Además, los pacientes con hipotiroidismo que toman T4 pueden volverse hipotiroideos nuevamente, si se les administran medicamentos que disminuyen la absorción de T4 (como colestiramina y sales de hierro), aumentan su depuración (como fenitoína y carbamazepina) o disminuyen la conversión de T4 a T3 (amiodarona). Por lo tanto, si el medicamento nocivo no se puede detener, es posible que deba aumentarse la dosis de T4.

Exposiciones ambientales: los estudios epidemiológicos han reportado un mayor riesgo de hipotiroidismo después de la exposición a algunas toxinas y contaminantes ambientales. Como ejemplo, la exposición a los éteres de difenilo polibromados (PBDEs [retardantes de llama]) se ha asociado con hipotiroidismo (proporción de prevalencia 1.7, IC del 95% 1-3).

Enfermedad infiltrativa: las enfermedades infiltrativas, como la tiroiditis fibrosa (tiroiditis de Reidel), la hemocromatosis, la esclerodermia, la leucemia y la cistinosis, son causas poco frecuentes de hipotiroidismo. El bocio amiloide también es infrecuente, aunque, cuando está presente, a menudo produce

hipotiroidismo. En una serie, como ejemplo, 5 de 19 pacientes (26 por ciento) con bocio amiloide eran hipotiroideos. Las infecciones de la tiroides, como con *Mycobacterium tuberculosis* y *Pneumocystis carinii*, ocasionalmente dañan la tiroides lo suficiente como para causar hipotiroidismo.

La infiltración de sarcoides puede causar bocio. Sin embargo, los pacientes con sarcoidosis tienen una prevalencia de anticuerpos tiroideos más alta de lo esperado; por lo tanto, el hipotiroidismo en estos pacientes también puede tener una etiología autoinmune.

Hipotiroidismo en bebés y niños: las causas más comunes de hipotiroidismo congénito son la agenesia y disgenesia de la tiroides, pero algunas heredan defectos en la biosíntesis de la hormona tiroidea o son administradas por madres que recibieron un medicamento antitiroideo para el hipertiroidismo. Entre los niños que se vuelven hipotiroideos más tarde, la causa más común es la tiroiditis autoinmune crónica.

Hipotiroidismo transitorio: el hipotiroidismo se produce de forma transitoria durante el curso de varios tipos de tiroiditis.

- Los pacientes con tiroiditis silenciosa (o posparto) y tiroiditis subaguda (o granulomatosa) tienen una inflamación del tejido tiroideo con hipertiroidismo transitorio, seguido con frecuencia por hipotiroidismo transitorio, y luego recuperación de la función tiroidea. El hipotiroidismo suele ser más grave en pacientes con tiroiditis subaguda, mientras que los pacientes ocasionales con tiroiditis sin dolor se presentarán durante la fase hipotiroidea de la enfermedad.

El hipotiroidismo transitorio puede durar desde unas pocas semanas hasta seis meses en estos trastornos. Los pacientes con síntomas mínimos pueden no requerir terapia. Las personas con hipotiroidismo sintomático deben tratarse con T4, que puede administrarse durante varios meses y luego interrumpirse. Un valor sérico normal de TSH seis semanas después confirmará la recuperación de la función tiroidea.

- Entre las mujeres con tiroiditis posparto, aproximadamente del 20 al 30 por ciento tienen hipertiroidismo seguido de hipotiroidismo transitorio y del 40 al 50 por ciento solo tienen hipotiroidismo transitorio. En cualquier caso, el hipotiroidismo dura desde varias semanas hasta unos pocos meses. Estas cifras se basan en pruebas bioquímicas seriadas; la proporción de mujeres con síntomas es menor, y menos necesitan terapia de reemplazo.

- Algunos pacientes que se someten a tiroidectomía subtotal se vuelven hipotiroideos después de cuatro a ocho semanas, pero se recuperan varias semanas o meses después. La explicación probable es que les queda suficiente tejido tiroideo para mantener la secreción normal de la tiroides una vez que su crecimiento ha sido estimulado por la TSH.

- Muchos pacientes con hipertiroidismo de Graves cuyas glándulas no fueron extirpadas completamente por radioyodo y que tienen algo de tejido tiroideo

remanente pueden tener hipotiroidismo transitorio después de la terapia con yodo radiactivo debido a que la secreción de TSH, previamente baja, no aumenta adecuadamente en respuesta a concentraciones séricas bajas de T4 en varios casos. semanas o meses

La retirada de la terapia tiroidea exógena en pacientes que no tienen hipotiroidismo y en quienes la terapia suprimió la función hipofisaria-tiroidea endógena a veces es seguida por hipotiroidismo transitorio hasta la secreción de TSH y luego se reanuda la secreción tiroidea. (Vanderpump MP,2000; Rallison ML,1991)

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO Y TERCARIO (CENTRAL)

El hipotiroidismo secundario es el causado por la deficiencia de TSH, y el hipotiroidismo terciario es causado por la deficiencia de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Menos del 1 por ciento de los pacientes con hipotiroidismo tienen una de estas formas de hipotiroidismo central.

La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo central tienen concentraciones séricas de TSH bajas o normales (pero inadecuadamente bajas en presencia de concentraciones séricas bajas de T4 y T3). Sin embargo, algunos pacientes con deficiencia de TSH tienen valores de TSH en suero ligeramente altos porque secretan TSH que está menos glicosilada y, por lo tanto, tiene menos actividad biológica que la TSH normal (pero normalmente es inmunorreactiva).

El hipotiroidismo secundario puede ser causado por cualquiera de las causas del hipopituitarismo, con mayor frecuencia un tumor hipofisario. La mayoría de los pacientes con microadenomas hipofisarios son eutiroideos, mientras que de 10 a 25 de los que tienen macroadenomas son hipotiroideos, ya sea inicialmente o después de la cirugía o la radioterapia. (Algunos pacientes que inicialmente tienen hipotiroidismo se vuelven eutiroideos después de la resección de un macroadenoma hipofisario).

Otras causas de hipotiroidismo secundario incluyen necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan), traumatismo, hipofisitis, tumores no hipofisarios como craneofaringiomas, enfermedades infiltrativas y mutaciones inactivadoras en el gen para TSH o el receptor de TSH. La deficiencia de TSH puede estar aislada, pero con mayor frecuencia, se presenta en asociación con otras deficiencias de hormonas hipofisarias.

El hipotiroidismo terciario puede ser causado por cualquier trastorno que dañe el hipotálamo o interfiera con el flujo de sangre portal hipotalámico-hipofisario, impidiendo así el suministro de TRH a la pituitaria. También puede ser causada por mutaciones en el gen del receptor de TRH. Al igual que la deficiencia de TSH, la deficiencia de TRH puede aislarse u ocurrir en combinación con otras deficiencias hormonales. El daño hipotalámico se debe a tumores, traumatismos, radioterapia o enfermedades infiltrativas.

La deficiencia de TSH y la deficiencia de TRH no se pueden distinguir mediante pruebas bioquímicas. Cualquier paciente con hallazgos sugestivos de hipotiroidismo central debe someterse a imágenes de resonancia magnética (IRM) del hipotálamo y la pituitaria. Los resultados permiten hacer inferencias sobre qué hormona es deficiente, pero la distinción no tiene importancia práctica con respecto al hipotiroidismo del paciente. (Samuels MH,1992)

Manifestaciones

Ya sea que el hipotiroidismo resulte de una enfermedad hipotalámica-hipofisaria o de una enfermedad tiroidea primaria, los síntomas y los síntomas de la enfermedad varían en relación con la magnitud de la deficiencia de hormona tiroidea y la agudeza con que se desarrolla la deficiencia. El hipotiroidismo es clínicamente menos prominente y se tolera mejor cuando hay una pérdida gradual de la función tiroidea (como en la mayoría de los casos de hipotiroidismo primario) que cuando se desarrolla de forma aguda después de la tiroidectomía o la retirada brusca de la hormona tiroidea exógena.

Las manifestaciones clínicas típicas del hipotiroidismo pueden modificarse por factores como la enfermedad no tiroidea coexistente. Además, cuando el hipotiroidismo es causado por la enfermedad hipotalámica-hipofisaria, las manifestaciones de deficiencias endocrinas asociadas, como el hipogonadismo y la insuficiencia suprarrenal, pueden enmascarar las manifestaciones de hipotiroidismo. Finalmente, cuando el hipotiroidismo sigue el tratamiento del hipertiroidismo de Graves, algunas manifestaciones de la enfermedad de Graves, como la oftalmopatía y el vitíligo, pueden persistir durante toda la vida del paciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchas de las manifestaciones de hipotiroidismo reflejan uno de los dos cambios inducidos por la falta de hormona tiroidea:

- Una ralentización generalizada de los procesos metabólicos. Esto puede provocar anomalías como fatiga, movimiento lento y habla lenta, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso (pero no obesidad mórbida), retraso en la relajación de los reflejos tendinosos profundos y bradicardia.
- Acumulación de glicosaminoglicanos de matriz en los espacios intersticiales de muchos tejidos. Esto puede provocar vello y piel áspera, facies hinchadas, agrandamiento de la lengua y ronquera. Estos cambios a menudo son más fácilmente reconocibles en pacientes jóvenes, y pueden atribuirse al envejecimiento en pacientes mayores. (Smith TJ,1989)

Piel: la piel está fría y pálida en pacientes con hipotiroidismo debido a la disminución del flujo sanguíneo. La epidermis tiene una capa celular atrofiada e hiperqueratosis que resulta en la rugosidad seca característica de la piel. (Heymann WR,1992)

También pueden ocurrir los siguientes cambios en la piel:

- La sudoración disminuye debido a la disminución de la calorificación y la secreción de las glándulas acinares.
- Puede producirse decoloración de la piel. Puede haber un matiz amarillento si el paciente tiene carotenemia, mientras que la hiperpigmentación puede verse cuando el hipotiroidismo primario se asocia con insuficiencia suprarrenal primaria.
- El cabello puede ser áspero, la pérdida de cabello es común y las uñas se vuelven quebradizas.
- El edema no picante (mixedema) ocurre en el hipotiroidismo severo y puede ser generalizado. Es el resultado de la infiltración de la piel con glicosaminoglicanos con retención de agua asociada.
- Vitiligo y alopecia areata pueden estar presentes en pacientes con hipotiroidismo después del tratamiento del hipertiroidismo de Graves.

Ojos: el edema periorbital se presenta a menudo como una manifestación de un edema no picante generalizado. Además, como se mencionó anteriormente, la oftalmopatía de Graves puede persistir cuando se desarrolla un hipotiroidismo después del tratamiento del hipertiroidismo de Graves. Por lo tanto, el edema periorbital también puede ser una manifestación de oftalmopatía, en cuyo caso el paciente también puede tener grados variables de mirada fija, protrusión ocular y debilidad muscular extraocular.

Hematológica: una revisión sistemática de 36 estudios informó que los pacientes con hipotiroidismo parecen tener un mayor riesgo de sangrado debido a un estado hipocoagulable asociado a hipotiroidismo, causado por un síndrome de Von Willebrand adquirido.

Anemia: los pacientes con hipotiroidismo presentan una disminución de la masa de los glóbulos rojos y una anemia normopítica hipoproliferativa normocromática. La anemia perniciosa ocurre en el 10 por ciento de los pacientes con hipotiroidismo causado por tiroiditis autoinmune crónica. Tales pacientes presentan una anemia macrocítica con megaloblastosis medular. Sin embargo, los pacientes ocasionales sin anemia pueden mostrar macrocitosis sin megaloblastosis medular.

Las mujeres en la edad fértil pueden desarrollar anemia por deficiencia de hierro, secundaria a menorragia. En pacientes con anemia por deficiencia de hierro e hipotiroidismo, la terapia combinada con levotiroxina y suplementos orales de hierro da como resultado la corrección de la anemia, que puede ser refractaria al tratamiento con hierro solo. Es de destacar que los suplementos de levotiroxina y hierro deben tomarse en momentos separados, ya que el hierro oral puede interferir con la absorción de la hormona tiroidea. (Green ST,1986)

Sistema cardiovascular: el hipometabolismo sistémico que se asocia con el hipotiroidismo produce una disminución del gasto cardíaco que está mediada por reducciones de la frecuencia cardíaca y la contractilidad. La regulación de la

hormona tiroidea de los genes que codifican enzimas miocárdicas específicas involucradas en la contractilidad y relajación del miocardio es responsable de la disminución de la contractilidad. El mecanismo subyacente a la disminución de la frecuencia cardíaca es desconocido.

La reducción del gasto cardíaco probablemente contribuye a la disminución de la capacidad de ejercicio y la dificultad para respirar durante el ejercicio, dos quejas comunes en pacientes con hipotiroidismo. Sin embargo, los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva suelen estar ausentes en pacientes que no tienen otra enfermedad cardíaca. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca o la angina de pecho pueden empeorar cuando se desarrolla hipotiroidismo en pacientes con enfermedades cardíacas. En tales pacientes, el reemplazo de T4 (levotiroxina) debe administrarse con precaución, comenzando con una dosis inicial baja (por ejemplo, 25 mcg) y luego aumentando en pequeños incrementos cada uno o dos meses.

Otras anomalías que contribuyen a la enfermedad cardiovascular que pueden ocurrir en pacientes con hipotiroidismo son:

- Derrame pericárdico, que rara vez compromete la función ventricular.
- Hipertensión, debido a un aumento de la resistencia vascular periférica. En los pacientes normotensos, los aumentos de la presión arterial son pequeños (por ejemplo, la presión arterial máxima es inferior a 150/100 mmHg). Sin embargo, la presión arterial de los pacientes con hipertensión establecida puede aumentar aún más con el desarrollo de hipotiroidismo.
- Hipercolesterolemia, causada por una disminución en la tasa de metabolismo del colesterol.
- Hiperhomocisteinemia

La revascularización de la arteria coronaria es ocasionalmente necesaria en pacientes con hipotiroidismo. Los estudios han demostrado que es seguro operar sin reemplazo de T4. T4 aumenta el consumo de oxígeno periférico y miocárdico, lo que requiere un aumento del gasto cardíaco y el trabajo cardíaco. Estos cambios pueden exacerbar la enfermedad coronaria establecida. (Klein I, 1994)

Sistema respiratorio: la fatiga, la falta de aliento durante el esfuerzo, la rinitis y la disminución de la capacidad de ejercicio pueden deberse a una función respiratoria deteriorada, así como a una enfermedad cardiovascular. La hipoventilación se produce debido a la debilidad de los músculos respiratorios y a la reducción de las respuestas pulmonares a la hipoxia e hipercapnia. Aunque la función de los músculos respiratorios se restaura con el reemplazo de T4, la normalización del intercambio de gases puede no ocurrir, especialmente en pacientes obesos.

La apnea del sueño ocurre en algunos pacientes con hipotiroidismo, principalmente como resultado de la macroglosia. El tratamiento del hipotiroidismo generalmente revertirá la apnea del sueño, pero algunos

pacientes requieren tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).

La prevalencia de hipotiroidismo es alta entre los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, aunque actualmente no se cree que el hipotiroidismo sea un factor de riesgo para la afección. La base de la asociación observada de los dos trastornos no está clara. (Peacock AJ,1999)

Trastornos gastrointestinales: la disminución de la motilidad intestinal produce estreñimiento, una de las quejas más frecuentes de los pacientes con hipotiroidismo. Cuando los pacientes eutiroides que ya tienen estreñimiento se vuelven hipotiroideos, su estreñimiento empeora. En pacientes ocasionales, el íleo marcado puede confundirse con obstrucción intestinal. El crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado también puede contribuir a los síntomas gastrointestinales.

Otros problemas gastrointestinales que pueden ocurrir en el hipotiroidismo son:

- Disminución de la sensación de sabor.
- Atrofia gástrica por la presencia de anticuerpos antiparietales. La anemia perniciosa ocurre en el 10 por ciento de los pacientes con hipotiroidismo causado por tiroiditis autoinmune crónica.
- La enfermedad celíaca es cuatro veces más común en pacientes con hipotiroidismo en comparación con la población general.
- Enfermedad del hígado graso no alcohólico.
- Un aumento de peso moderado debido a la disminución de la tasa metabólica y la acumulación de líquido (edema no picante) que es rico en glicosaminoglicanos es un hallazgo frecuente. Sin embargo, la obesidad marcada no es característica del hipotiroidismo.
- La ascitis es un hallazgo raro

Anomalías reproductivas: las mujeres con hipotiroidismo pueden tener oligo o amenorrea o hipermenorrea menorragia. En un estudio de 171 mujeres premenopáusicas con hipotiroidismo, el 77 por ciento tenía ciclos normales, el 16 por ciento tenía oligo o amenorrea y el 7 por ciento tenía hipermenorrea-menorragia; las respectivas frecuencias en 214 mujeres normales fueron 92 por ciento, 7 por ciento y 1 por ciento. Entre las mujeres con hipotiroidismo que tenían ciclos anormales, las anomalías persistieron a pesar de la terapia con T4 en casi la mitad.

Estos cambios menstruales resultan en la disminución de la fertilidad. Si se produce el embarazo, existe una mayor probabilidad de aborto temprano. Puede aparecer hiperprolactinemia y en ocasiones es lo suficientemente grave como para causar amenorrea o galactorrea.

La concentración sérica de globulina fijadora de hormonas sexuales puede ser baja en el hipotiroidismo. Esto reducirá las concentraciones totales de suero, pero no las hormonas sexuales libres, un cambio que puede ser engañoso en la evaluación de la función gonadal. Sin embargo, algunos hombres con hipotiroidismo tienen concentraciones bajas de testosterona libre en suero pero concentraciones normales de hormona luteinizante en suero, lo que sugiere un efecto directo del hipotiroidismo en el hipotálamo o la pituitaria; sus concentraciones de testosterona libre en suero aumentan con el tratamiento con T4. (Krassas GE, 2008).

La disminución de la libido, la disfunción eréctil y la eyaculación tardía se encuentran en el 64 por ciento de los hombres con hipotiroidismo. En un informe, la morfología del esperma era anormal en el 64 por ciento de los hombres con hipotiroidismo antes del tratamiento y en el 24 por ciento después de la terapia con T4.

Disfunción neurológica: las manifestaciones neurológicas del hipotiroidismo son comunes y protegidas, y afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico. Aunque generalmente ocurren en el contexto de otras manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, pueden ser la característica de presentación y pueden causar una discapacidad significativa. La mayoría de estas complicaciones responden parcial o totalmente al reemplazo de la tiroides. Los trastornos más comunes se discuten en detalle por separado.

Encefalopatía de Hashimoto: el término "encefalopatía de Hashimoto" se ha utilizado para describir la asociación de encefalopatía con tiroiditis autoinmune. Un trastorno un tanto controvertido, se cree que la encefalopatía de Hashimoto es un trastorno mediado por el sistema inmunitario en lugar de representar el efecto directo de un estado tiroideo alterado en el sistema nervioso central.

Coma por mixedema: el coma por mixedema puede ocurrir cuando el hipotiroidismo grave se complica por un traumatismo, una infección, una exposición al frío o la administración involuntaria de hipnóticos u opiáceos. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes comatosos que son hipotérmicos, hipercápnicos e hiponatremicos.

Túnel carpiano: el síndrome del túnel carpiano es una complicación común del hipotiroidismo y con frecuencia es reversible con la terapia con hormonas tiroideas.

Síntomas musculoesqueléticos: la participación muscular en adultos con hipotiroidismo es común. Los síntomas pueden incluir debilidad, calambres y mialgias. La creatina quinasa (CK) sérica está frecuentemente elevada y el grado de elevación de la CK no se correlaciona claramente con la gravedad de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad muscular.

Dolores en las articulaciones, dolores y rigidez también pueden ocurrir en pacientes con hipotiroidismo, aunque no son una presentación común.

Se ha informado un aumento de la prevalencia de hiperuricemia y gota en pacientes con hipotiroidismo en comparación con la población general, probablemente secundaria a la disminución del flujo de plasma renal y la filtración glomerular dañada.

Anomalías metabólicas: en el hipotiroidismo pueden aparecer diversas anomalías metabólicas:

- La hiponatremia puede resultar de una reducción en el aclaramiento de agua libre. El hipotiroidismo debe excluirse en cualquier paciente hiponatémico antes de realizar el diagnóstico del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- Los aumentos reversibles en la creatinina sérica ocurren en 20 a 90 por ciento de los pacientes con hipotiroidismo.
- Como se mencionó anteriormente, el aclaramiento de los lípidos puede disminuir, lo que resulta en una elevación de las concentraciones séricas de ácidos grasos libres y de colesterol de lipoproteínas totales y de baja densidad. Además, el hipotiroidismo no es una causa infrecuente de hiperlipidemia en la población general. En un estudio de 1509 pacientes consecutivos remitidos para la evaluación de hiperlipidemia, el 4.2 por ciento tenía hipotiroidismo, aproximadamente el doble de la incidencia en la población general. Solo aquellos pacientes con una concentración sérica de hormona estimulante de la tiroides (TSH) superior a 10 mU / L tuvieron una reducción significativa en la concentración de colesterol sérico durante el reemplazo de la hormona tiroidea. Esta observación sugiere que la deficiencia mínima de hormona tiroidea puede no afectar negativamente el metabolismo de los lípidos, lo que es compatible con los hallazgos inconsistentes en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Se han descrito diversas anomalías de los lípidos en el hipotiroidismo manifiesto. Un informe de la Clínica Mayo, por ejemplo, evaluó a 295 pacientes con hipotiroidismo. La hipercolesterolemia estaba presente en el 56 por ciento, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia en el 34 por ciento, y la hipertrigliceridemia en el 1,5 por ciento; Sólo el 8,5 por ciento tenía un perfil lipídico normal.

- Las concentraciones de homocisteína en plasma aumentan en algunos pacientes con hipotiroidismo, incluidos algunos con hipotiroidismo de inicio reciente, y vuelven a la normalidad después del tratamiento con T4.

Aclaramiento de fármacos: el aclaramiento de muchos fármacos, incluidos los antiepilépticos, los anticoagulantes, los hipnóticos y los opioides, disminuye en el hipotiroidismo. Por lo tanto, la toxicidad del fármaco puede ocurrir si la dosis del fármaco no se reduce. Además, los medicamentos que se administran a dosis efectivas en pacientes con hipotiroidismo pueden volverse menos efectivos durante el reemplazo de T4.

Diagnóstico y screening

El diagnóstico de hipotiroidismo se basa en gran medida en las pruebas de laboratorio debido a la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas típicas. El hipotiroidismo primario se caracteriza por una alta concentración sérica de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y una baja concentración sérica de tiroxina libre (T4), mientras que el hipotiroidismo subclínico se define bioquímicamente como una concentración normal de T4 libre en presencia de una concentración elevada de TSH. El hipotiroidismo secundario (central) se caracteriza por una baja concentración sérica de T4 y una concentración sérica de TSH que no se eleva adecuadamente.

- **EPIDEMIOLOGÍA**

En las encuestas comunitarias, la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto varía de 0.1 a 2 por ciento. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es mayor, con un rango de 4 a 10 por ciento de los adultos, posiblemente con una mayor frecuencia en mujeres mayores. Sin embargo, hay un cambio relacionado con la edad hacia concentraciones más altas de TSH en pacientes mayores, y por lo tanto, si se usan rangos normales ajustados por edad, la prevalencia puede no aumentar con la edad avanzada.

El hipotiroidismo es de cinco a ocho veces más común en mujeres que en hombres, y más común en mujeres con cuerpo pequeño al nacer y durante la infancia.

En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES) III, 13,344 personas sin enfermedad tiroidea conocida o antecedentes familiares de enfermedad tiroidea tuvieron mediciones de suero de TSH, T4, anticuerpos de tiroglobulina y anticuerpos de peroxidasa de tiroides (TPO) con los siguientes resultados:

- Se encontró hipotiroidismo en 4.6 por ciento (0.3 por ciento manifiesta y 4.3 por ciento subclínica).
- Se encontró hipertiroidismo en el 1.3 por ciento (0.5 por ciento evidente y 0.7 por ciento subclínico).
- Las concentraciones de anticuerpos TPO en suero fueron altas en 11 por ciento.
- Las concentraciones medias de TSH en suero fueron significativamente más bajas en los negros que en los blancos o en los mexicoamericanos.

Por lo tanto, una proporción significativa de la población de los Estados Unidos tiene evidencia de laboratorio de enfermedad tiroidea, lo que sugiere que la detección de rutina podría ser útil (Canaris GJ, 2000)

- **DIAGNÓSTICO**

Debido a la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas típicas, el diagnóstico de hipotiroidismo se basa principalmente en pruebas de laboratorio.

- El hipotiroidismo primario se caracteriza por una alta concentración sérica de TSH y una baja concentración sérica de T4 libre. Los pacientes con una concentración sérica alta de TSH y una concentración sérica normal de T4 libre pueden tener hipotiroidismo subclínico
- El hipotiroidismo central se caracteriza por una baja concentración sérica de T4 y una concentración sérica de TSH que no se eleva adecuadamente. En este contexto, se debe hacer una diferenciación entre trastornos hipofisarios (hipotiroidismo secundario) e hipotalámicos (hipotiroidismo terciario).

Hipotiroidismo primario: la enfermedad tiroidea primaria representa más del 95 por ciento de los casos de hipotiroidismo. (Valdés S, 2017)

En la mayoría de los pacientes con síntomas o signos que sugieren hipotiroidismo, la TSH sérica debe ser la prueba inicial. Si la concentración sérica de TSH está elevada, la medición de la misma debe repetirse junto con una T4 libre de suero para hacer el diagnóstico de hipotiroidismo.

- Si el valor de TSH en suero repetido sigue siendo alto y el T4 libre en suero es bajo, consistente con el hipotiroidismo primario, se debe iniciar la terapia de reemplazo con T4.
- Si el valor de TSH en suero repetido sigue siendo alto, pero el valor de T4 libre en suero está dentro del rango normal, lo que indica un hipotiroidismo subclínico, la decisión sobre el reemplazo de T4 se toma caso por caso y depende en parte del grado de elevación de TSH.
- Si la TSH es normal pero el paciente tiene síntomas convincentes de hipotiroidismo, medimos una TSH sérica repetida y una T4 libre para evaluar el hipotiroidismo central.

Definimos una TSH sérica elevada como una concentración de TSH por encima del límite superior del rango de referencia de TSH normal, que suele ser de 4 a 5 mU / L en la mayoría de los laboratorios. En la actualidad, existe una considerable controversia sobre el límite superior apropiado de normalidad para la TSH sérica. Algunos expertos han sugerido que el verdadero límite superior es solo de 2,5 o 3 mU / L en individuos sanos sin enfermedad tiroidea, mientras que otros argumentan que la distribución de la TSH sérica se desplaza hacia valores más altos con la edad, independientemente de la presencia de anticuerpos antitiroideos. o en la obesidad. En estos casos, el límite superior normal podría ser tan alto como de 6 a 8 mU / L en octogenarios sanos, o tan alto como 7.5 mU / L en la obesidad mórbida. Hipotiroidismo secundario y terciario (central): la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la TSH son necesarias para la secreción normal de la hormona tiroidea. El hipotiroidismo central se debe a una estimulación insuficiente de la glándula tiroidea por la TSH, y está causado por una enfermedad hipotalámica (hipotiroidismo terciario) o pituitaria (hipotiroidismo secundario). El hipotiroidismo central es mucho menos común que el hipotiroidismo primario. (McDermott MT, 2009)

El hipotiroidismo secundario y terciario debe sospecharse en las siguientes circunstancias:

- Se conoce enfermedad hipotalámica o hipofisaria.
- Una lesión masiva está presente en la hipófisis.
- Cuando los síntomas y signos de hipotiroidismo se asocian con otras deficiencias hormonales.

En el hipotiroidismo causado por la enfermedad hipotalámica o hipofisaria, la secreción de TSH no aumenta adecuadamente a medida que disminuye la secreción de T4. Como resultado, deben usarse los síntomas y el valor de T4 libre en suero para hacer el diagnóstico. Por lo tanto, medimos tanto la TSH sérica como la T4 libre si se sospecha una enfermedad hipofisaria o hipofisaria (p. Ej., Una mujer joven con amenorrea y fatiga). También medimos la T4 libre si el paciente tiene síntomas convincentes de hipotiroidismo a pesar del resultado normal de TSH. En pacientes con hipotiroidismo central, el valor de T4 libre en suero es bajo a normal y la TSH en suero puede ser francamente baja, inapropiadamente normal (para la T4 baja) o ligeramente alta (7 a 15 mU / L) debido a la secreción de sustancias biológicas TSH inactiva. (Surks MI, 2004)

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial de un nivel elevado de TSH en suero incluye resistencia a TSH u hormona tiroidea, recuperación de una enfermedad no tiroidea y adenomas hipofisarios secretores de TSH. Las concentraciones séricas altas de TSH también pueden ocurrir en la insuficiencia suprarrenal primaria y, de hecho, en pacientes raros que tienen anticuerpos contra las inmunoglobulinas murinas utilizadas en el ensayo, o complejos de TSH unidos a inmunoglobulina G (IgG).

Resistencia a la TSH u hormona tiroidea: una concentración elevada de TSH puede raras veces deberse a la resistencia a la TSH secundaria a las alteraciones en el receptor de la TSH, a la falla de la célula para expresar el receptor en la superficie de la célula, o a mecanismos independientes del receptor. Muchos de estos pacientes son eutiroideos, mientras que otros son hipotiroideos. Las concentraciones séricas de T4 y triyodotironina (T3) son típicamente normales o bajas. La glándula tiroidea no está agrandada. Puede ser difícil distinguir el hipotiroidismo subclínico (común) de la resistencia a la TSH (raro). La presencia de otros miembros de la familia que expresan el mismo fenotipo y, en última instancia, un defecto en el receptor de TSH confirma el diagnóstico de resistencia a la TSH.

Los pacientes con mutaciones en el receptor T3 (resistencia a la hormona tiroidea generalizada) tienen una TSH normal o elevada, pero T4 y T3 sin suero también están elevados. Algunos pacientes tienen manifestaciones de hipotiroidismo; Sin embargo, la mayoría de estos pacientes son eutiroideos.

Enfermedad no tiroidea: los pacientes eutiroideos con enfermedad no tiroidea pueden tener elevaciones transitorias en las concentraciones séricas de TSH

(hasta 20 mU / L) durante la recuperación de la enfermedad no tiroidea. En pacientes con una enfermedad reciente, la TSH y la T4 libre deben repetirse de cuatro a seis semanas después de la recuperación. Pocos de estos pacientes demuestran tener hipotiroidismo cuando se reevalúan después de recuperarse de su enfermedad.

Adenomas hipofisarios secretores de tiotropina: los adenomas hipofisarios secretores de TSH son una causa rara de hipertiroidismo. Los adenomas secretores de TSH secretan TSH biológicamente activa de una manera más o menos autónoma. Las anomalías bioquímicas características en pacientes con hipertiroidismo causadas por un adenoma secretor de TSH son concentraciones séricas de TSH normales o altas y concentraciones altas de suero total y libre de T4 y T3. (Garber JR, 2012)

- IDENTIFICANDO LA CAUSA

La evaluación clínica de un paciente con evidencia bioquímica de hipotiroidismo primario debe dirigirse a confirmar la presencia e identificar la causa de la deficiencia hormonal. La historia, por ejemplo, puede descubrir el tratamiento pasado del hipertiroidismo con radioyodo o tiroidectomía, el uso de medicamentos que afectan la síntesis de hormonas tiroideas o la historia de deficiencia o exceso de yodo. El examen físico puede, en algunos casos, revelar agrandamiento de la tiroides (bocio) o una cicatriz de tiroidectomía antigua.

Anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea: el hipotiroidismo autoinmune crónico (tiroiditis de Hashimoto) es la causa más común de hipotiroidismo primario en áreas del mundo con suficiente yodo. Las dos formas principales del trastorno son la tiroiditis autoinmune y la tiroiditis autoinmune atrófica, siendo la característica patológica común la infiltración linfocítica y la característica serológica común es la presencia de altas concentraciones séricas de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) y la tiroglobulina. Las concentraciones séricas de autoanticuerpos TPO están elevadas en más del 90 por ciento de los pacientes. (LeFevre ML, 2015)

No medimos de forma rutinaria los anticuerpos contra la TPO en pacientes con hipotiroidismo manifiesto primario, porque casi todos tienen tiroiditis autoinmune crónica. Sin embargo, muchos expertos en tiroides miden los anticuerpos séricos de TPO en pacientes con:

- Bocio, especialmente en ausencia de hipotiroidismo, para identificar el bocio mediado inmunológicamente
- Hipotiroidismo subclínico, tiroiditis indolora (silenciosa) o tiroiditis posparto, para predecir la probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto permanente

A veces, los anticuerpos contra la TPO se miden concomitantemente con la TSH en pacientes con síntomas de hipotiroidismo y / o bocio en el examen físico, y se encuentra que los anticuerpos contra la TPO están elevados en pacientes con

pruebas de función tiroidea normales. Estos pacientes tienen tiroiditis autoinmune crónica pero no tienen hipotiroidismo. Son más propensos a desarrollar hipotiroidismo que los individuos con anticuerpos negativos. Tales pacientes deben tener TSH sérica medida anualmente.

- CRIBADO

"Detección" se refiere a la medición de las pruebas de función tiroidea en pacientes asintomáticos con riesgo de padecer una enfermedad de la tiroides que actualmente no se sabe que tenga esta enfermedad. El principal beneficio de la detección del hipotiroidismo es la detección del hipotiroidismo antes de la aparición de los síntomas. La disfunción tiroidea subclínica es común en la población adulta. Sin embargo, no hay evidencia de que la detección temprana y el tratamiento con T4 mejoren los resultados clínicamente importantes en los individuos con hipotiroidismo detectado mediante la detección. Aunque la terapia de reemplazo de T4 tiene pocos efectos secundarios cuando se dosifica correctamente, el tratamiento excesivo con hormona tiroidea es común y puede estar asociado con efectos adversos esqueléticos y cardiovasculares, particularmente en pacientes mayores.

Existen dos estrategias para evaluar a individuos asintomáticos: evaluar a todos los individuos mayores de cierta edad (cuando aumenta el riesgo de hipotiroidismo), o evaluar solo a aquellos individuos con factores de riesgo clínico de hipotiroidismo. En ausencia de datos que apoyen cualquier estrategia de detección, sugerimos que los pacientes con riesgo de hipotiroidismo aumenten, incluidos, entre otros, pacientes con bocio, antecedentes de enfermedad autoinmune, terapia previa con yodo radioactivo y / o irradiación de cabeza y cuello, antecedentes familiares de enfermedad de la tiroides y el uso de medicamentos que pueden afectar la función de la tiroides.

Recomendamos la medición de la TSH sérica como prueba de detección del hipotiroidismo.

Eficacia: no hay ensayos clínicos que evalúen la efectividad de la detección del hipotiroidismo. Un modelo de decisión por computadora que evaluó una cohorte hipotética de mujeres y hombres examinados cada cinco años a partir de los 35 años mostró que la detección del hipotiroidismo era igualmente rentable en comparación con otras prácticas preventivas aceptadas (por ejemplo, detección de cáncer de mama o hipertensión). Los beneficios se acumularon principalmente al evitar los síntomas de hipotiroidismo cuando se diagnostican y tratan de manera temprana y por la disminución de los resultados cardiovasculares adversos asociados con las concentraciones más bajas de colesterol en suero en los pacientes con hipotiroidismo tratados. La rentabilidad de la detección fue más favorable en las mujeres mayores.

Aunque el hipotiroidismo es común en los adultos mayores (por ejemplo, entre el 5 y el 15 por ciento en mujeres mayores de 65 años), no hay pruebas de que esté asociado con resultados adversos en los individuos de mayor edad cuando

se detectan solo mediante la detección. Esto se ilustró en un estudio prospectivo basado en la población de 558 individuos en los Países Bajos que fueron examinados para detectar hipotiroidismo durante el mes de su cumpleaños número 85 y nuevamente tres años más tarde. También se realizó un seguimiento anual (durante cuatro años) para evaluar las actividades de la vida diaria (ADL), el rendimiento cognitivo y el estado de ánimo depresivo con los siguientes resultados:

El doce por ciento tenía hipotiroidismo al inicio del estudio (7 por ciento abierto y 5 por ciento subclínico). Aquellos con hipotiroidismo manifiesto fueron remitidos a su médico de atención primaria para una evaluación adicional (aunque ninguno comenzó con levotiroxina, ya que los médicos de la zona no inician de forma rutinaria el tratamiento de los trastornos identificados únicamente mediante la detección). Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo subclínico había progresado a hipotiroidismo manifiesto cuando se volvió a realizar la prueba a la edad de 88 años.

- Al inicio del estudio, no hubo asociación entre la concentración basal de TSH sérica y la función cognitiva, los síntomas depresivos o la discapacidad en las ADL.
- Todas las medidas anteriores de rendimiento disminuyeron con el tiempo, pero la disminución no se aceleró en aquellos con hipotiroidismo subclínico o manifiesto. De hecho, el aumento de la TSH sérica en la línea de base se asoció con una disminución más lenta de la capacidad para realizar ADL "instrumentales" (como preparar las propias comidas, comprar comestibles y artículos personales, administrar el dinero, usar el teléfono y hacer tareas domésticas).
- El aumento de la TSH basal también se asoció con una menor mortalidad por todas las causas y cardiovascular, a pesar de las concentraciones séricas de colesterol más altas.

Candidatos para la detección: todos los pacientes con síntomas de hipotiroidismo deben evaluarse para el hipotiroidismo. El cribado de individuos asintomáticos es controvertido. En ausencia de datos que muestren algún beneficio de la detección basada en la población, sugerimos no medir de forma rutinaria la función tiroidea en individuos asintomáticos, no embarazados.

Como alternativa, sugerimos la detección del hipotiroidismo en pacientes con anomalías radiológicas o de laboratorio que podrían ser causadas por hipotiroidismo, pacientes con factores de riesgo de hipotiroidismo (por ejemplo, pacientes con bocio, antecedentes de enfermedad autoinmune, terapia previa con yodo radioactivo y / o cabeza y irradiación del cuello, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea) y pacientes que toman medicamentos que pueden alterar la función tiroidea. Como ejemplos, la función tiroidea debe medirse en pacientes con lo siguiente:

- Hiperlipidemia sustancial o un cambio en el patrón de lípidos, que se produce con mayor frecuencia en el hipotiroidismo
- Hiponatremia, a menudo como resultado de la producción inadecuada de hormona antidiurética, que es otra manifestación de laboratorio del hipotiroidismo
- Elevadas concentraciones de enzimas musculares séricas.
- Anemia macrocítica
- Derrames pericárdicos o pleurales
- Lesión tiroidea previa (p. Ej., Terapia con yodo radioactivo, cirugía de tiroides o cuello, radioterapia externa)
- Trastornos hipofisarios o hipotalámicos
- Historia de las enfermedades autoinmunes.

La detección universal de mujeres embarazadas asintomáticas para el hipotiroidismo durante el primer trimestre del embarazo es controvertida. Este tema se revisa en detalle en otra parte. En resumen, sugerimos un enfoque específico para examinar a las mujeres embarazadas. Estamos a favor de examinar a las mujeres embarazadas si son de un área de insuficiencia de yodo moderada a grave, tienen síntomas de hipotiroidismo, antecedentes familiares o personales de enfermedad tiroidea o antecedentes personales de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO), diabetes tipo 1, cabeza y Radiación del cuello, aborto espontáneo recurrente, obesidad mórbida o infertilidad.

Pruebas de detección: las pruebas de TSH sérica de tercera generación son más sensibles y específicas que las mediciones de T4 sin suero para detectar hipotiroidismo primario en pacientes ambulatorios. Aunque el rango normal para las concentraciones de T4 libre en suero es amplio (aproximadamente 0.8 a 1.8 ng / dL [10 a 36 pmol / L]), cada persona tiene un punto de ajuste endógeno que dicta la concentración óptima para ese individuo. La secreción de TSH aumenta cuando la concentración de T4 libre en suero cae por debajo de ese nivel.

La enfermedad tiroidea primaria representa más del 95 por ciento de los casos de hipotiroidismo. Como resultado, la medición de TSH sérica (en lugar de T4 libre o T4 total) es una excelente prueba de detección del hipotiroidismo en pacientes ambulatorios. Sin embargo, existen tres configuraciones en las que la medición de la TSH sérica puede no ser una herramienta útil para el diagnóstico de hipotiroidismo:

- Si se conoce o sospecha enfermedad pituitaria o hipotalámica.
- En pacientes hospitalizados, ya que hay muchos otros factores en los pacientes eutiroideos con enfermedades agudas o crónicas que influyen en la secreción de TSH.

- En pacientes que reciben medicamentos o con enfermedades subyacentes que afectan la secreción de TSH. Los medicamentos que pueden disminuir la secreción de TSH incluyen dopamina, dosis altas de glucocorticoides y análogos de somatostatina (como octreotide). Los medicamentos que aumentan la secreción de TSH incluyen antagonistas de la dopamina (metoclopramida o domperidona), amiodarona y colorantes colecistográficos orales (por ejemplo, ipodato de sodio).

Debido a que se pueden cometer errores cuando solo se mide la TSH en pacientes con hipotiroidismo secundario o central o hipertiroidismo mediado por TSH, algunos expertos recomiendan que tanto la TSH sérica como la T4 libre se midan en todos los pacientes con fines de detección.

Este enfoque agrega un costo considerable al examen y es probable que detecte pocos casos de enfermedad hipofisaria insospechada. Como resultado, muchos laboratorios están utilizando estrategias como las siguientes para limitar las pruebas de laboratorio innecesarias:

- Suero de TSH normal: no se realizan más pruebas
- Suero de TSH alto: se agregó T4 libre para determinar el grado de hipotiroidismo

La detección de pacientes hospitalizados es un problema más difícil y no se recomienda a menos que se sospeche de una enfermedad tiroidea, ya que los cambios en las hormonas tiroideas, las proteínas de unión y las concentraciones de TSH ocurren en una enfermedad grave no tiroidea.

Recomendaciones de grupos de expertos: las recomendaciones de detección de los grupos principales han sido conflictivas.

- La Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP) recomienda la evaluación periódica de la función tiroidea en mujeres mayores.
- El Colegio Americano de Médicos (ACP, por sus siglas en inglés) sugiere que la evaluación de la oficina de mujeres mayores de 50 años puede estar indicada.
- La Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) recomiendan la medición de la TSH en cualquier individuo con riesgo de hipotiroidismo (p. Ej., Antecedentes personales de diabetes tipo 1 u otra enfermedad autoinmune, antecedentes familiares de enfermedad de la tiroides, antecedentes de la radiación del cuello a la tiroides, historia de la cirugía de tiroides) y consideración de la medición de la TSH en pacientes mayores de 60 años.
- El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos no encontró pruebas suficientes para evaluar los beneficios y los daños de la detección. (LeFevre ML, 2015; Garber JR, 2012)

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes, el hipotiroidismo es una condición permanente que requiere tratamiento de por vida. La terapia consiste en el reemplazo de la hormona tiroidea, a menos que el hipotiroidismo sea transitorio (como ocurre después de una tiroiditis indolora o tiroiditis subaguda) o reversible (debido a un medicamento que puede suspenderse).

El objetivo de la terapia es la restauración del estado eutiroideo, que se puede lograr fácilmente en casi todos los pacientes mediante la administración oral de tiroxina sintética (T4, levotiroxina). El tratamiento adecuado revierte todas las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Este tema revisará los principales problemas que deben abordarse en el tratamiento de adultos con hipotiroidismo primario manifiesto. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico y central, así como el hipotiroidismo en niños (congénitos o adquiridos), se discute por separado. (Jonklaas J, 2014)

- APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO

Nuestro enfoque descrito a continuación coincide en gran medida con las pautas de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del hipotiroidismo.

- El hipotiroidismo primario manifiesto se caracteriza bioquímicamente por una alta concentración sérica de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y una baja concentración sérica de tiroxina libre (T4). Las manifestaciones clínicas son muy variables, según la edad de inicio y la duración y gravedad de la deficiencia de hormona tiroidea.
- El hipotiroidismo subclínico se caracteriza bioquímicamente por una alta concentración sérica de TSH y una concentración normal de T4 libre en suero. La mayoría de los pacientes son asintomáticos.
- El hipotiroidismo central causado por la enfermedad hipotalámica o hipofisaria se caracteriza por una concentración sérica de T4 baja y una concentración sérica de TSH que no se eleva adecuadamente. La TSH puede ser baja, normal o incluso ligeramente elevada (hasta aproximadamente 10 mU / L). Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo central son similares pero a veces más suaves que las del hipotiroidismo primario. (Waise A, 2009)

Todos los pacientes con hipotiroidismo primario (o central) manifiesto requieren tratamiento (independientemente de los síntomas), a menos que el hipotiroidismo sea transitorio (como ocurre después de una tiroiditis indolora o tiroiditis subaguda) o reversible (debido a un medicamento que puede suspenderse).

La hormona tiroidea no debe prescribirse a individuos bioquímicamente eutiroideos con síntomas inespecíficos (por ejemplo, fatiga, aumento de peso, depresión). La hormona tiroidea se ha administrado a pacientes eutiroideos con

varios problemas clínicos en los que se esperaba que los resultados mejorasen. Estos incluyen la terapia T3 en pacientes que se someten a cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria y en aquellos con depresión refractaria en un intento de mejorar la respuesta a la terapia con medicamentos antidepresivos. Un metaanálisis sobre la eficacia de la terapia con hormonas tiroideas en pacientes deprimidos fue equívoco. Aunque hubo evidencia de beneficio general, el análisis limitado a los ensayos aleatorios, doble ciego no reveló beneficio del T3 sintético. Además, T3 no ayudó en un estudio abierto de pacientes con depresión severa. Finalmente, la terapia con T4 en pacientes eutiroides con "síntomas de hipotiroidismo" no fue más efectiva que el placebo para aliviar los síntomas.

Objetivos de la terapia - Los objetivos de la terapia son:

- Mejora de los síntomas.
- Normalización de la secreción de TSH sérica.
- Reducción en el tamaño del bocio (si está presente)
- Evitar el tratamiento excesivo (tirotoxicosis iatrogénica)

Nuestro objetivo es mantener la TSH sérica dentro del rango de referencia normal (aproximadamente de 0,5 a 5,0 mU / L). Sin embargo, es importante tener en cuenta que hay un cambio relacionado con la edad hacia mayores concentraciones de TSH en pacientes de edad avanzada, con un límite superior normal de aproximadamente 7,5 mU / L en niños de 80 años. Entre los pacientes con bocio, aproximadamente el 50 por ciento tendrá una disminución en el tamaño del bocio, que se retrasa con respecto a la caída de la secreción de TSH.

Existe una considerable controversia en cuanto al límite superior apropiado de normalidad para la TSH sérica. La mayoría de los laboratorios han usado valores de aproximadamente 4.5 a 5.0 mU / L. Sin embargo, otros han argumentado que el límite superior de la normalidad del rango de referencia eutiroides debe reducirse a 2,5 mU / L porque el 95 por ciento de los voluntarios eutiroides jóvenes, rigurosamente examinados tienen valores séricos entre 0,4 y 2,5 mU / L. Por el contrario, otros informaron que los límites superiores a los valores normales de la TSH ajustados por edad deberían ser mayores de 4.5 a 5 mU / L, especialmente en pacientes mayores de 70 años. Hasta que haya datos que demuestren un impacto biológico adverso para los valores séricos de TSH entre 2.5 y 5.0 mU / L, la sabiduría de etiquetar a estos pacientes como hipotiroideos es cuestionable. (Baloch Z, 2003)

- **TERAPIA DE REEMPLAZO ESTÁNDAR**

El tratamiento de elección para la corrección del hipotiroidismo es la tiroxina sintética (T4, levotiroxina). T4 es una prohormona con muy poca actividad intrínseca. Se desyodó en tejidos periféricos para formar T3, la hormona tiroidea activa. Este proceso de desyodación representa aproximadamente el 80 por ciento de la producción diaria total de T3 en sujetos normales. Aproximadamente del 70 al 80 por ciento de una dosis de T4 se absorbe y, debido a que la vida

media plasmática de T4 es larga (siete días), el tratamiento una vez al día produce concentraciones séricas casi constantes de T4 y triyodotironina (T3) cuando el estado es estable. alcanzado. (Baloch Z, 2003)

Formulaciones de T4: T4 está disponible en tabletas, gel suave y formulaciones líquidas. Se acepta una formulación genérica o de marca de T4. La marca y las formulaciones más genéricas están disponibles en tabletas codificadas por color en pequeños incrementos en el contenido de hormonas para permitir una titulación precisa de la dosis de acuerdo con la concentración sérica de TSH.

- Tableta versus cápsula o líquido de gel suave: la mayoría de los pacientes se tratan con una tableta T4. Mientras que, en un estudio, la farmacocinética de la cápsula de gel suave fue similar a las tabletas en individuos sanos, en otros estudios, la cápsula de gel suave fue menos dependiente del pH gástrico que una tableta de marca. Por lo tanto, la cápsula o líquido de gel blando es una opción para los pacientes con sospecha de mala absorción de la tableta sólida estándar, especialmente en presencia de gastritis atrófica. También puede absorberse mejor después de la cirugía bariátrica. Sin embargo, otra opción menos costosa es aumentar la dosis de una tableta T4 genérica con monitoreo de TSH.
- Genérico versus nombre de marca: es aceptable una formulación genérica o de marca de T4. Si la farmacia hace un cambio de un fabricante a otro y el paciente está preocupado por la eficacia equivalente de las preparaciones, medimos una TSH sérica seis semanas después de cambiar las preparaciones para documentar que la TSH sérica aún se encuentra dentro del objetivo terapéutico.

Ha habido una considerable controversia sobre la bioequivalencia de las diversas formulaciones de T4. En el pasado, la variación en el contenido de T4 de las formulaciones genéricas y de marca llevó a muchos expertos a preferir una preparación específica. En 1997, un estudio de dos formulaciones de marca y dos genéricas de T4, utilizando la metodología recomendada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para determinar la bioequivalencia, informó que las cuatro preparaciones eran equivalente. Algunos autores consideran que la metodología utilizada para determinar la bioequivalencia en el estudio es defectuosa, ya que las concentraciones de T4 endógenas no se tuvieron en cuenta.

Aunque el uso de productos de marca T4 podría preferirse teóricamente para evitar el problema de las biodisponibilidades variables cuando la farmacia intercambia diferentes preparaciones genéricas, a menudo esto no es posible, debido a consideraciones de costo. Además, aún no se ha demostrado que el cambio entre varios fabricantes genéricos sea un problema clínico.

- **Dosis y seguimiento**

Dosis inicial: la dosis de reemplazo total promedio de T4 en adultos es de aproximadamente 1.6 mcg / kg de peso corporal por día (112 mcg / día en un

adulto de 70 kg), pero el rango de dosis requeridas es amplio, variando de 50 a ≥ 200 mcg / día. Los requisitos de T4 se correlacionan mejor con la masa corporal magra que el peso corporal total.

La dosis inicial puede ser la dosis completa anticipada (1.6 mcg / kg / día) en pacientes jóvenes y sanos. Los pacientes mayores o aquellos con cardiopatía coronaria, en quienes se desconoce la duración del hipotiroidismo, deben comenzar con una dosis más baja (25 a 50 mcg por día). Si se sabe que la duración del hipotiroidismo es corta, por ejemplo, menos de aproximadamente dos meses, las dosis iniciales en pacientes mayores pueden ser de dos tercios a tres cuartos de la dosis anticipada necesaria para alcanzar un estado eutiroides.

En un estudio prospectivo de diferentes dosis iniciales de T4, 50 pacientes hipotiroideos (edad media 47 años, pero algunos pacientes tenían entre 70 y 80 años) fueron asignados al azar para recibir una dosis inicial completa de T4 (1,6 mcg / kg / día) o T4 25 mcg / día con ajustes de dosis cada cuatro semanas. El eutiroidismo se logró más rápidamente en el grupo de dosis completa, pero los signos y síntomas de hipotiroidismo y calidad de vida mejoraron a una tasa similar en los dos grupos. No se observaron efectos cardíacos adversos en ninguno de los grupos, pero los sujetos del estudio, incluidos los pacientes de mayor edad, se habían evaluado cuidadosamente para descartar una enfermedad cardiovascular antes de la inscripción

Monitoreo inicial y ajustes de dosis: los pacientes que reciben tratamiento con T4 generalmente comienzan a mejorar sintomáticamente en dos semanas, pero la recuperación completa puede demorar varios meses en aquellos con hipotiroidismo severo. Aunque los síntomas pueden comenzar a resolverse después de dos o tres semanas, las concentraciones de TSH en estado estacionario no se alcanzan durante al menos seis semanas. Las concentraciones séricas de hormona tiroidea aumentan primero y luego la secreción de TSH comienza a disminuir debido a la acción de retroalimentación negativa de T4 en la hipófisis e hipotálamo.

Después del inicio de la terapia con T4:

- El paciente con mejoría sintomática debe ser reevaluado y la TSH sérica debe medirse en cuatro a seis semanas. Si la TSH permanece por encima del rango de referencia, la dosis de T4 puede aumentarse de 12 a 25 mcg / día en pacientes de mayor edad, o puede aumentarse con una dosis más alta en pacientes más jóvenes según el grado en que la dosis inicial se incrementó de forma gratuita. Concentraciones de T4 y concentraciones reducidas de TSH. El paciente requerirá una medición repetida de la TSH en seis semanas.
- El paciente con síntomas persistentes después de dos a tres semanas debe ser reevaluado y se debe medir un T4 libre de suero y una TSH en tres semanas. Si el T4 libre en suero está por debajo de lo normal, la dosis puede aumentarse a las tres semanas sin pruebas adicionales, pero debe reconocerse que las

concentraciones de T4 (y TSH) en suero en este momento no son valores de estado estable, y los niveles de TSH en suero aún pueden estar cayendo a pesar de las concentraciones de T4 en suero normales (o incluso altas). Dada la semivida plasmática de T4 de una semana, se requieren aproximadamente seis semanas (seis semividas) antes de que se alcance un estado estable después de que se inicie la terapia o se cambie la dosis.

Este proceso de aumento de la dosis de T4 cada tres a seis semanas (dependiendo de los síntomas del paciente) debe continuar, según las mediciones periódicas de la TSH sérica (y la T4 libre si aún no se han alcanzado las condiciones de estado estable), hasta que los valores altos de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario vuelven al rango de referencia.

La dosis de mantenimiento puede variar según la causa del hipotiroidismo. En un estudio de pacientes que recibieron terapia de T4 crónica que eran clínicamente eutiroides y tenían valores de índice T4 sin suero dentro de la mitad superior del rango normal y la concentración de TSH en suero normal, 73 pacientes con hipotiroidismo causado por tiroiditis autoinmune crónica o terapia con yodo radioactivo recibieron menos T4 (118 mcg / día, 1,6 mcg / kg / día) que 36 pacientes con cáncer de tiroides después de una tiroidectomía casi total (152 mcg / día, 2,1 mcg / kg / día). En 36 pacientes con hipotiroidismo central y valores de índice T4 libres en suero similares, la dosis de T4 fue mayor (155 mcg / día, 1.9 mcg / kg / día). Estos resultados sugieren que tanto las cantidades normales de TSH como la presencia de tejido tiroideo residual son determinantes de la dosis de T4 en pacientes con hipotiroidismo. En general, las dosis > 2 mcg / kg / día sugieren malabsorción de T4 o falta de adherencia al régimen de medicación.

Ajuste de la dosis de mantenimiento: después de identificar la dosis de mantenimiento adecuada, se debe examinar al paciente y medir la TSH sérica una vez al año o con mayor frecuencia si hay un resultado anormal o un cambio en el estado del paciente. Generalmente no se requiere un ajuste adicional de la dosis, pero hay situaciones en las que se puede necesitar una dosis diferente. Cuando se inician medicamentos que afectan la absorción de T4 para afecciones médicas coexistentes, la TSH sérica debe medirse entre cuatro y seis semanas más tarde para confirmar que la dosis de T4 sigue siendo adecuada. La dosis debe aumentarse si el valor de TSH sérico es alto. Los medicamentos que interfieren con la absorción de T4 deben tomarse varias horas después de la dosis de T4.

Además, pueden requerirse aumentos en la dosis en los siguientes ajustes:

- Embarazo, y si se aumenta, la dosis debe reducirse a la dosis de posparto de mantenimiento antes del embarazo.
- El aumento de peso de más del 10 por ciento del peso corporal.
- Disminución de la absorción de la hormona tiroidea (pacientes con secreción ácida alterada u otros trastornos gastrointestinales [p. Ej., Enfermedad celíaca no controlada]).

- Mayor excreción de hormona tiroidea (síndrome nefrótico).
- Aumento de la tasa de metabolismo de la hormona tiroidea (terapia con rifampicina, carbamazepina, fenitoína o fenobarbital).

Si la TSH está ligeramente elevada (por ejemplo, de 5 a 15 mU / L), generalmente es suficiente un pequeño aumento de 12 a 25 mcg / día. Las mediciones de T4 libres pueden ayudar a determinar los aumentos de dosis apropiados cuando la TSH es muy alta, ya que la magnitud de la elevación de la TSH en pacientes con hipotiroidismo puede ser bastante variable. Por ejemplo, si existen condiciones de estado estable y la TSH es de 30 a 80 mU / L y la T4 libre es la mitad del valor medio del rango de referencia normal, es posible que la dosis deba duplicarse, mientras que un paciente con una TSH similar un T4 libre que se encuentra en el tercio inferior del rango normal solo puede requerir un aumento de la dosis del 25 al 50 por ciento. La TSH sérica se debe volver a medir de seis a ocho semanas después de cualquier cambio en la dosis.

Es posible que se requiera una disminución de la dosis en los siguientes ajustes:

- envejecimiento normal
- Pérdida de peso de más del 10 por ciento del peso corporal.
- Iniciación de la terapia con andrógenos.

Si la TSH está ligeramente por debajo de lo normal (por ejemplo, 0.05 a 0.3 mU / L), generalmente es suficiente una pequeña reducción de la dosis de 12 a 25 mcg / día. Los valores más bajos de TSH pueden requerir mayores reducciones de dosis. La TSH sérica se debe volver a medir después de seis a ocho semanas. Para valores de TSH por debajo de 0.05 mU / L (por debajo de 0.1 mU / L en un ensayo de segunda generación), la medición de T4 libre es esencial para evaluar el grado de tratamiento excesivo y la reducción porcentual apropiada de la dosis. Cuando se suprime la TSH a <0.05 mU / L, ocasionalmente tomará más de ocho semanas para restablecer los niveles de estado estable. En pacientes jóvenes con un tratamiento excesivo prolongado, una reducción gradual de la dosis durante tres o cuatro meses podría ser mejor tolerada. (Vadiveloo T, 2013)

Efectos adversos: los efectos adversos del reemplazo de T4 son raros siempre que se administre la dosis correcta.

Los pacientes raros tienen alergia al colorante o excipientes (relleno) en las tabletas. Para las sensibilidades del tinte, se pueden administrar los múltiplos de las tabletas blancas de 50 mcg. Para las alergias a los excipientes (excepto la gelatina), se puede administrar la cápsula de gel blando (que contiene T4 como un líquido). La formulación líquida contiene glicerol y agua.

Resultados a largo plazo: el tratamiento exitoso revierte todos los síntomas y signos del hipotiroidismo, aunque algunos síntomas neuromusculares y psiquiátricos pueden no desaparecer durante varios meses. El tratamiento a largo plazo del hipotiroidismo no está asociado con una función cognitiva

alterada o un estado de ánimo deprimido en algunos estudios, pero otros estudios han documentado un defecto persistente en el bienestar psicológico que no se corrigió con cantidades adecuadas de T4. Las pruebas limitadas también sugieren que no hay un aumento en la mortalidad por todas las causas entre los pacientes con hipotiroidismo tratado.

En contraste, los bebés con hipotiroidismo congénito en los que el tratamiento es inadecuado o retrasado durante varios meses pueden tener daño cerebral permanente, incluso si se los trata adecuadamente varios meses después.

Síntomas persistentes: debido a que muchos síntomas del hipotiroidismo son inespecíficos, los pacientes a menudo piensan que su dosis de T4 es inadecuada cuando se sienten cansados o aumentan de peso. La posibilidad de una dosis de T4 actual inadecuada debe verificarse midiendo la TSH sérica antes de aumentar la dosis. Además, los médicos deben evaluar las causas alternativas de los síntomas.

La dosis de T4 no necesita ser alterada en pacientes clínicamente eutiroideos si su concentración sérica de TSH es normal o solo ligeramente por encima (o por debajo) del rango de referencia. Los valores de TSH pueden ser ligeramente altos (o bajos) debido a un error de laboratorio o fluctuaciones circadianas normales en la secreción de TSH, por lo que se debe confirmar un valor ligeramente alto (o bajo) con la medición repetida antes de cambiar la dosis. Por otro lado, si un paciente tiene posibles síntomas de hipotiroidismo y se confirma que la TSH sérica se encuentra en los límites superiores o por encima del rango de referencia, es razonable aumentar la dosis y buscar un valor sérico de TSH en la mitad inferior del rango de referencia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que hay un cambio relacionado con la edad hacia mayores concentraciones de TSH en pacientes de edad avanzada, con un límite superior normal de aproximadamente 7,5 mU / L en niños de 80 años.

Además, es probable que los síntomas mejorados con dosis más altas se deban a la expectativa de sentirse mejor con una dosis más alta de levotiroxina, en lugar de un verdadero beneficio fisiológico. En un estudio de 697 pacientes con reemplazo de hormona tiroidea, el bienestar psicológico evaluado por el Cuestionario de Salud General (GHQ) -12 se correlacionó positivamente con T4 sin suero y negativamente con TSH en suero para valores de TSH entre 0,3 y 4,0 mU / L. Más específicamente, el bienestar psicológico fue mejor en pacientes con concentraciones más bajas de TSH sérica. Sin embargo, en un ensayo ciego, controlado con placebo, cruzado, los pacientes no pudieron distinguir entre su dosis T4 habitual y las dosis que fueron de 25 a 50 mcg / día más altas, es decir, no pudieron distinguir entre los valores de TSH que promediaron 2.8 mU / L los que promediaron 0,3 mU / L, y en un segundo ensayo doble ciego, los pacientes no tuvieron preferencia después de dosis variables de levotiroxina que dieron como resultado niveles promedio de TSH entre 1.85 y 9.49 mU / L.

Los síntomas persistentes de hipotiroidismo a pesar de un nivel normal de TSH en suero pueden deberse a una insuficiencia de T4 para restaurar

fisiológicamente los niveles de hormona tiroidea tisular a normal o a factores no relacionados con el hipotiroidismo, como la inflamación en otros tejidos de una enfermedad autoinmune.

Elevación persistente de la TSH: en ocasiones, un paciente insistirá en que está tomando T4, pero la TSH será bastante alta. A menudo, estos pacientes están tomando dosis más grandes de T4 de lo esperado. Este hallazgo puede deberse a un mal cumplimiento o a una mala absorción de T4. (Vita R, 2014)

Los pacientes con gastritis autoinmune tienen mayores requerimientos de T4 (especialmente preparaciones de tabletas). En un estudio, la dosis de T4 fue un 17 por ciento mayor en pacientes con anticuerpos de células parietales. Se puede observar un efecto similar en pacientes con enfermedad celíaca oculta. En esta configuración, los niveles de T4 libre suelen ser bajos o bajos normales. En contraste, los pacientes que no cumplen con las normas pueden tener concentraciones de T4 libres que sean bajas, normales o altas, dependiendo de la cantidad de T4 que hayan tomado y cuándo las hayan tomado (algunos pacientes que no cumplen con las normas obtienen T4 adicional en los días previos a la consulta). con su médico y pueden tener un T4 libre normal o incluso elevado con una TSH que no ha tenido tiempo de caer en el rango normal o subnormal).

En pacientes con TSH persistentemente elevada a pesar de lo que parece ser una dosis adecuada de T4, se debe confirmar que T4 se toma diariamente con el estómago vacío con agua, idealmente una hora antes del desayuno, y que los medicamentos que interfieren con la absorción de T4 se toman varias horas después de la dosis de T4.

Si la TSH permanece elevada y no se reconoce el incumplimiento, se puede evaluar la absorción adecuada de T4 mediante una prueba de absorción de T4. A los pacientes se les administra su dosis oral semanal basada en el peso de T4 (por ejemplo, 1,6 mcg / kg de peso corporal por 7), y la T4 libre se mide al inicio del estudio y a las dos horas. En un estudio, el aumento normal promedio de T4 libre a los 120 minutos fue del 54 por ciento. Los valores muy por debajo de esto sugieren una malabsorción, mientras que los valores similares a estos sugieren un cumplimiento deficiente.

En pacientes con enfermedad celíaca, una dieta sin gluten mejora la absorción de T4. Otras opciones para pacientes con mala absorción de T4 incluyen aumentar la dosis de comprimidos de T4 o cambiar a un gel suave o una preparación líquida. En un estudio, los pacientes que parecían ser resistentes a la administración de levotiroxina no absorbían bien los comprimidos de T4, sino que absorbían los comprimidos de T4 después de ser pulverizados.

Reemplazo excesivo: se debe desalentar el reemplazo excesivo con T4. El reemplazo excesivo causa hipertiroidismo subclínico (concentraciones séricas normales de T4 y T3 en suero y bajas concentraciones séricas de TSH) o incluso hipertiroidismo manifiesto. La fibrilación auricular es el principal riesgo de

hipertiroidismo subclínico, y ocurre tres veces más a menudo en pacientes mayores con concentraciones séricas de TSH <0.1 mU / L que en sujetos normales. Los pacientes con hipertiroidismo subclínico iatrogénico, particularmente mujeres posmenopáusicas, también pueden tener pérdida ósea acelerada. Por lo tanto, es importante educar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos del tratamiento excesivo con T4.

Los riesgos asociados con el reemplazo excesivo de la hormona tiroidea son mayores en aquellos con las concentraciones de TSH más suprimidas. Esto fue ilustrado por los hallazgos de un estudio de cohorte de 17,684 pacientes que tomaron terapia de reemplazo T4. Los pacientes con concentraciones de TSH entre 0,04 y 0,4 mU / L no tuvieron riesgo de arritmias o fracturas en comparación con aquellos con una TSH en el rango de referencia normal. Sin embargo, los pacientes con tirotoxicosis iatrogénica más grave (TSH <0.03 mU / L) tuvieron un riesgo significativamente mayor de arritmia (cociente de riesgo [HR] 1.6) y fracturas (HR 2.0) (Roos A, 2005)

- **COMBINACIÓN T4 Y T3 TERAPIA**

¿Hay un papel para T3? - Para la gran mayoría de los pacientes con hipotiroidismo, sugerimos no utilizar la terapia de combinación T4-T3. Sin embargo, un ensayo terapéutico con dosis de T4 y T3 que intentan imitar una fisiología normal (relación T4 a T3 de 13: 1 a 16: 1) mientras se mantiene una TSH normal es una opción en pacientes seleccionados.

Existe controversia en cuanto a si el reemplazo de T4 solo puede imitar la fisiología normal. T4 es desyodado en tejidos periféricos para formar T3, la hormona tiroidea activa. La naturaleza prohormona de T4 es una ventaja sobre otras preparaciones de hormona tiroidea porque los mecanismos fisiológicos del propio paciente controlan la producción de hormona activa. En algunos estudios, pero no en todos, las concentraciones medias de T3 en suero estaban dentro del rango normal en pacientes con hipotiroidismo que recibían una terapia adecuada de T4. En un estudio prospectivo de pacientes recientemente atiróticos que recibieron terapia con T4 para normalizar las concentraciones séricas de TSH, las concentraciones séricas de T3 en el tratamiento fueron, en la mayoría de los casos, comparables con los valores preoperatorios de T3 de los pacientes. Sin embargo, en otro estudio, el 15 por ciento de los pacientes atiróticos que tomaban monoterapia con T4 tenían niveles séricos de T3 por debajo del rango de referencia para individuos con glándulas tiroideas intactas. (Wiersinga WM, 2012).

Algunos pacientes con hipotiroidismo permanecen sintomáticos a pesar del reemplazo de T4 y las concentraciones séricas normales de TSH. En un gran estudio de cuestionario basado en la comunidad de pacientes que tomaron T4 que tenían concentraciones séricas de TSH, el 9 a 13 por ciento más de los pacientes tenía un bienestar psicológico deteriorado en comparación con los sujetos normales. Esta observación plantea la cuestión de si los pacientes con hipotiroidismo podrían beneficiarse de la sustitución de algunos T3 por T4, una

idea que ahora se ha evaluado en múltiples ensayos aleatorios, casi todos los cuales mostraron que la combinación de terapia T4-T3 no parece ser superior a T4 Monoterapia para el tratamiento de los síntomas hipotiroideos.

Todavía se necesitan estudios bien diseñados y ciegos para abordar esta controversia en curso. La proporción normal de secreción de T4 a T3 por parte de la glándula tiroides es aproximadamente de 13: 1 a 16: 1 (mcg T4 a mcg T3). La mayoría de los ensayos controlados aleatorios utilizaron cantidades excesivas y no fisiológicas de T3 al evaluar la terapia de combinación. Además, una preparación de T3 de liberación lenta, que puede evitar picos suprafisiológicos en las concentraciones séricas de T3, todavía no está disponible comercialmente. Una preparación de T3 de liberación lenta T4 combinada puede replicar mejor la producción fisiológica de T4-T3.

Eficacia: en una revisión sistemática de nueve ensayos aleatorios, solo un ensayo informó los efectos beneficiosos de la terapia de combinación T4-T3 sobre el estado de ánimo, la calidad de vida y el rendimiento psicométrico en comparación con la terapia de T4 sola. Un metaanálisis posterior de 11 ensayos aleatorios publicados que incluyeron 1216 pacientes mostró que no hubo beneficios (fatiga, dolor corporal, ansiedad, depresión, calidad de vida) de la terapia combinada. (Walker JN, 2013)

En algunos ensayos, los pacientes prefirieron la terapia combinada a la monoterapia con T4. En algunos, pero no en todos, de estos ensayos, los pacientes recibieron dosis excesivas de T3, lo que resultó en un hipertiroidismo leve.

Candidatos para la terapia combinada de T4 y T3: la mayoría de los pacientes obtienen buenos resultados de la monoterapia con T4, y no sugerimos el uso rutinario de la terapia combinada de T4 y T3 para el tratamiento del hipotiroidismo. Esto está de acuerdo con las directrices de la American Thyroid Association (ATA) de 2014, que no encontraron pruebas suficientes para apoyar el uso rutinario de una combinación de terapia con T4 y T3 en pacientes que no están satisfechos con la monoterapia con T4.

Sin embargo, un ensayo terapéutico que usa dosis de T4 y T3 que intentan imitar la fisiología normal (relación T4 a T3 de 13: 1 a 16: 1) mientras se mantiene una TSH normal es razonable en pacientes seleccionados. Los candidatos para terapia combinada incluyen pacientes que no se han sentido bien con la monoterapia T4:

- Desde tiroidectomía
- Desde la terapia ablativa con radioyodo
- Que tienen suero T3 en o por debajo del extremo inferior del rango de referencia de T3

Los pacientes que previamente se sintieron bien con la monoterapia con T4, pero ahora se sienten mal y los pacientes con hipotiroidismo leve con dosis bajas de

T4 que tienen una función tiroidea endógena persistente probablemente no mejoren con la terapia combinada. Además, desalentamos el uso de la terapia combinada en pacientes mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente en los que los niveles excesivos de T3 podrían precipitar una arritmia y en mujeres embarazadas. (Ito M, 2012).

Una advertencia importante para las mujeres en edad fértil que utilizan el tratamiento combinado de T4 y T3 es que la neurogénesis fetal depende principalmente de las concentraciones maternas de T4 libres hasta la semana 16 a 18 de gestación. Los regímenes que contienen T3 excesivo causan hipotiroxinemia, que se ha asociado con un desarrollo neurológico deficiente. Por ejemplo, los pacientes que tomaron extracto de tiroides desecado en el ensayo mencionado anteriormente tuvieron una T4 libre media de 0.85 ng / dL (normal de 0.89 a 1.76 ng / dL).

El tratamiento temporal con monoterapia con T3 es apropiado en pacientes con cáncer de tiroides que deben someterse a imágenes con yodo radioactivo y un posible tratamiento. Para acortar el período de hipotiroidismo, la terapia con T4 del paciente se suspende, y T3 se sustituye de tres a cuatro semanas hasta que se elimina el T4.

- SITUACIONES ESPECIALES DE TRATAMIENTO

Existen varias situaciones en las que la terapia debe ser más conservadora o la dosis puede necesitar una modificación:

Pacientes mayores o con enfermedad coronaria: los pacientes mayores (> 60 años), los pacientes con problemas cardiopulmonares coexistentes o los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, deben tratarse inicialmente con 25 a 50 mcg de T4 (levotiroxina) / día. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria sin otros problemas cardiopulmonares que hayan tenido intervenciones exitosas recientes para tratar la isquemia (p. Ej., Injerto de derivación de la arteria coronaria [CABG] o colocación de stent en la arteria coronaria) pueden recibir inicialmente hasta el 80 por ciento de su dosis basada en el peso (1,6 mcg / kg / día).

La dosis puede aumentarse de 12 a 25 mcg / día cada tres a seis semanas hasta que se complete el reemplazo, según lo determinado por una concentración sérica normal de TSH o un aumento en los resultados de la dosis en los síntomas cardíacos, en cuyo caso puede haber algo menos que el reemplazo total Ser aceptado.

La hormona tiroidea aumenta la demanda de oxígeno del miocardio, lo que se asocia con un pequeño riesgo de inducir arritmias cardíacas, angina de pecho o infarto de miocardio en pacientes mayores. Un informe de 1961 sigue siendo el estudio más extenso y mejor sobre los efectos del comienzo de la hormona tiroidea en el dolor torácico en pacientes con hipotiroidismo. Entre los 1503 pacientes con hipotiroidismo, se observaron los siguientes hallazgos:

- Cincuenta y cinco tenían angina antes de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. Durante la terapia, 21 mejoraron, 25 no tuvieron cambios y 9 tuvieron más angina
- Treinta y cinco pacientes desarrollaron nueva angina durante el tratamiento, 6 durante el primer mes, 6 durante el primer año y 23 después de un año

Por lo tanto, la angina puede mejorar con el tratamiento con T4, y no suele aparecer por primera vez durante la terapia de reemplazo T4.

Muchos pacientes mayores que reciben reemplazo de hormona tiroidea reciben un tratamiento excesivo o insuficiente, como lo demuestra una encuesta comunitaria que identificó a 339 personas mayores de 65 años que tomaban hormona tiroidea. El cuarenta y uno por ciento de los pacientes tenía una TSH subnormal, el 16 por ciento tenía una TSH alta y solo el 43 por ciento era eutiroideo. Los pacientes con bajo peso corporal eran más propensos a tener una TSH subnormal, mientras que los que tenían diabetes corrían el riesgo de tener una TSH sérica baja y alta. (Somwaru LL, 2009).

Embarazo: las mujeres necesitan más hormona tiroidea durante el embarazo y, a diferencia de las mujeres normales, las personas con hipotiroidismo no pueden aumentar la secreción tiroidea de T4 y T3. Aproximadamente del 75 al 85 por ciento de las mujeres con hipotiroidismo preexistente necesitan una dosis más alta de T4 durante el embarazo para mantener la secreción normal de TSH. El aumento en los requerimientos de T4 ocurre tan pronto como en la quinta semana de gestación y mesetas entre las semanas 16 y 20.

Terapia con estrógenos: en las mujeres que reciben terapia con T4, los estrógenos aumentan las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina (TBG), como lo hacen en las mujeres normales, y pueden aumentar la necesidad de T4. En un estudio de mujeres posmenopáusicas (25 mujeres con hipotiroidismo y 11 mujeres normales) tratadas con 0,625 mg de estrógenos conjugados diariamente durante 48 semanas, las concentraciones séricas de T4 y TBG aumentaron tanto en las mujeres hipotiroideas como en las mujeres normales. Las concentraciones séricas de T4 y TSH libres no cambiaron en las mujeres normales, sino que disminuyeron y aumentaron, respectivamente, en las mujeres con hipotiroidismo. Entre estas últimas, siete mujeres tenían concentraciones séricas de TSH > 7 mU / L y recibieron más T4. Estos datos sugieren que la TSH sérica debe medirse aproximadamente de 6 a 12 semanas después de comenzar el tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento con T4 para determinar si se necesita un aumento en la dosis de T4. Es incierto si las mujeres hipotiroideas más jóvenes que reciben anticonceptivos orales requieren ajustes de dosis. Dichos pacientes pueden requerir ajustes de dosis, especialmente cuando se inician los anticonceptivos orales debido a estados hipoestrogénicos.

Pacientes quirúrgicos: los pacientes que reciben terapia crónica de T4 que se someten a una cirugía y no pueden comer durante varios días no necesitan

recibir T4 por vía parenteral. Si la ingesta oral no se puede reanudar en cinco a siete días, entonces T4 debe administrarse por vía intravenosa. La dosis debe ser aproximadamente del 70 al 80 por ciento de la dosis oral habitual del paciente, ya que es aproximadamente la fracción de T4 oral que se absorbe. Normalmente damos el 80 por ciento.

Pacientes deficientes: algunos pacientes no toman su T4 con regularidad y no responden a los esfuerzos para mejorar el cumplimiento. Estos pacientes pueden recibir su dosis semanal total de T4 una vez por semana. La eficacia de este enfoque se evaluó en un ensayo cruzado de 12 pacientes. La concentración sérica media de TSH una semana después de una sola dosis semanal fue ligeramente más alta que cuando se administró diariamente la dosis habitual (6,6 versus 3,9 mU / L), pero el valor elevado volvió a la normalidad un día después de la siguiente dosis semanal. No hubo diferencia en los síntomas entre la dosificación diaria o semanal. La dosificación semanal probablemente no debe usarse en pacientes con enfermedad coronaria.

Cáncer de tiroides: los pacientes que se han sometido a una tiroidectomía por cáncer de tiroides, con o sin tratamiento adicional con radioyodo (I-131), deben tomar T4 no solo para el tratamiento del hipotiroidismo sino también para prevenir la recurrencia de su cáncer de tiroides, especialmente aquellos con cáncer de tiroides. enfermedad de riesgo.

Coma por mixedema: el coma por mixedema se define como un hipotiroidismo severo que conduce a una disminución del estado mental, hipotermia y otros síntomas. Es una emergencia médica con una alta tasa de mortalidad. Afortunadamente, ahora es una presentación rara de hipotiroidismo, probablemente debido a un diagnóstico más temprano.

Deficiencia de selenio: el selenio es necesario para la actividad de la desyodinasas (la enzima es una selenoproteína) y tiene efectos importantes en la función inmunológica. Los efectos de la deficiencia de selenio en la función normal de la tiroides no están bien descritos. Sin embargo, se ha demostrado que la deficiencia de selenio exacerba tanto la enfermedad tiroidea autoinmune como el cretinismo endémico. La suplementación con selenio reduce los niveles de anticuerpos antitiroideos peroxidasa, mejora la estructura de ultrasonido de la glándula tiroides y reduce la aparición de tiroiditis posparto en mujeres embarazadas con anticuerpos contra la TPO, pero una revisión de la literatura no muestra ninguna mejora en la función tiroidea cuando se administra selenio a individuos hipotiroideos.

Cuando el diagnóstico de hipotiroidismo es incierto: a algunos pacientes se les ha recetado hormona tiroidea para indicaciones cuestionables (p. Ej., Obesidad o hipercolesterolemia) o el diagnóstico de hipotiroidismo es incierto. En tal paciente, una alta concentración sérica de TSH sugiere que el paciente es hipotiroideo, y la dosis de T4 debe aumentarse en consecuencia. Sin embargo, si los valores séricos de TSH son normales o bajos, la dosis de hormona tiroidea puede reducirse a la mitad y la TSH sérica se puede medir nuevamente en cuatro

a seis semanas. Si el valor es normal, la dosis puede reducirse más o detenerse. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo tienen síntomas y una alta concentración sérica de TSH en el plazo de un mes después de suspender el tratamiento. En un estudio de Grecia, el 61 por ciento de 291 individuos con indicaciones cuestionables para el tratamiento tenían una TSH normal cuando se suspendió el tratamiento con T4. (Escobar-Morreale HF, 2005)

Muchos de estos pacientes son reacios a suspender su hormona tiroidea, especialmente si la han tomado durante muchos años. En este caso, el objetivo debe ser proporcionar una dosis adecuada de T4 (ajustada para mantener una concentración sérica de TSH) para evitar los posibles efectos adversos cardíacos y esqueléticos del tratamiento excesivo.

DISCUSION

Como se ha comprobado en la introducción de este trabajo, el hipotiroidismo es responsable de múltiples manifestaciones clínicas que alteran claramente la calidad de vida de los pacientes y su tratamiento es a veces complejo en cuanto al ajuste de dosis, el cumplimiento terapéutico del paciente y las consecuencias económicas y asistenciales del control de un tratamiento hormonal sustitutivo de por vida.

Durante los últimos años, diversos estudios han intentado para definir la incidencia de hipotiroidismo después de hemitiroidectomía (Koh YW, 2008; Su SY, 2009; Verloop H, 2012, Piper HG, 2005; Said M, 2013; Johner A, 2011; Dongbin Ahn, 2016; Frank R. Miller, 2006) debido a que el hipotiroidismo postoperatorio (HP) después de la hemitiroidectomía sigue siendo una complicación infradiagnosticada. Los primeros síntomas del HP pueden ser somnolencia, fatiga y el aumento de peso. El PH se trata con L-tiroxina, que también puede conducir a arritmias, osteopenia y osteoporosis. Sin embargo, algunos pacientes después de la hemitiroidectomía no requerirán reemplazo de hormona tiroidea porque permanecen en estado eutiroideo. Las preguntas que nos tendríamos que hacer en este caso son: ¿Cómo predecimos la función tiroidea después de una hemitiroidectomía? ¿Por qué algunos pacientes desarrollan hipotiroidismo y otros no? ¿Cuáles son los factores de riesgo de desarrollar hipotiroidismo tras una hemitiroidectomía?

Los factores para el desarrollo de hipotiroidismo después de hemitiroidectomía permanecen sin aclarar. Son varios los estudios han demostrado una incidencia de hipotiroidismo postoperatorio que va del 5,0% al 41,9% entre pacientes que se someten a cirugía parcial de tiroides y situaciones tales como tener enfermedades previas, la edad, el sexo femenino, o los niveles de TSH tienen que ser tomados en cuenta a la hora de pronosticar si un paciente va o tiene riesgo desarrollar hipotiroidismo tras una hemitiroidectomía (Said M, 2013; Johner A, 2011; Dongbin Ahn, 2016; Frank R. Miller, 2006).

La mayoría de pacientes que han desarrollado hipotiroidismo tras una hemitiroidectomía, lo han hecho en los primeros 6 a 9 meses, aunque sin duda es posible que una porción de la población desarrollará hipotiroidismo tardío en el años posteriores. El problema reside en que muchos de estos pacientes continúan en seguimiento a largo plazo con su médico de atención primaria o endocrinólogo; por lo tanto, puede que no tengamos datos sobre el hipotiroidismo tardío más allá de los primeros 24 meses y parece lógico que algún porcentaje de los pacientes puede desarrollar hipotiroidismo en los años siguientes.

Anteriormente, era una práctica común prescribir dosis supresoras de levotiroxina después de hemitiroidectomía. El supuesto era que la supresión del eje hipotálamo-hipofisario reduciría el riesgo de desarrollar anomalías en el resto de la tiroides contralateral. Más recientemente, el uso rutinario de levotiroxina después de la hemitiroidectomía ha caído en desgracia debido a preguntas con respecto a la eficacia de la supresión tiroidea para prevenir el desarrollo de nódulos en la tiroides contralateral restante lóbulo (Koh YW, 2008; Su SY, 2009; Verloop H, 2012, Piper HG, 2005). Además de las preocupaciones relativas a la eficacia de la supresión tiroidea la terapia con levotiroxina ha sido asociado con efectos adversos significativos, incluyendo la fibrilación auricular y el hueso pérdida de calcio (particularmente en la posmenopausia mujer).

Sin embargo, la aplicación de reemplazo de levotiroxina para el hipotiroidismo subclínico después de la hemitiroidectomía se debe determinar de una manera más prudente (Johnner A, 2011). Puesto que, la función tiroidea puede normalizarse espontáneamente en aproximadamente dos tercios de los pacientes, particularmente en las personas menores de 46 años y con TSH preoperatoria de nivel inferior a 2.6 mUI / L.

Dongbin y colb. (Dongbin Ahn, 2016) encontraron varios factores que influían.

Table 2. Association Between Clinicopathological Characteristics and Developments of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy

Characteristic	Euthyroid (n = 179)	Hypothyroidism (n = 226)	P-Value
Age, y	47.2 (18–86)	47.5 (19–76)	.847
Sex			
Male	36 (20.1%)	24 (10.6%)	.008
Female	143 (79.9%)	202 (89.4%)	
Preoperative TSH level, mIU/L			
Mean	1.64 (0.2–6.3)	3.01 (0.1–9.6)	<.001
< 2.0	127 (70.9%)	64 (28.3%)	<.001
≥ 2.0	52 (29.1%)	162 (71.7%)	
Positivity for antithyroid antibody			
Antithyroglobulin antibody	149 (83.2%)	190 (84.1%)	.822
Antiperoxidase antibody	28 (15.6%)	54 (23.5%)	.047
Final histology			
Malignant	167 (93.3%)	210 (92.9%)	.882
Benign	12 (6.7%)	16 (7.1%)	
Coexistence of Hashimoto's thyroiditis			
Present	26 (14.5%)	67 (29.6%)	<.001
Absent	153 (85.5%)	159 (70.4%)	

La asociación entre las características clínico-patológicas y el desarrollo del hipotiroidismo después de la hemitiroidectomía se muestra en la Tabla 2. Sexo femenino, TSH al menos 2.0 mIU / L, la positividad para anti-TPO y la coexistencia de tiroiditis de Hashimoto se encontraron significativamente asociado con el desarrollo del hipotiroidismo en el análisis univariado. En análisis multivariado con ajuste, TSH al menos 2.0 mIU / L (OR, 5.517; IC del 95%, 3.540–8.598; P .001) y la coexistencia de Hashimoto tiroiditis (OR, 1.996; IC

95%, 1.107–3.601; P .022) fueron confirmados como factores de riesgo independientes para el desarrollo del hipotiroidismo. Aunque el sexo femenino y la positividad para anti-TPO se encontraron significativo en el análisis univariado, su influencia en el desarrollo del hipotiroidismo no se encontró significativo después del ajuste por otros factores en el análisis multivariado.

Miller FR y colb en otro estudio (Frank R. Miller, 2006) demostraron que una situación preoperatoria con un nivel elevado de tirotrópina es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del hipotiroidismo. Esta asociación puede reflejar la función anormal de la totalidad de la glándula tiroides y / o presencia de autoinmunidad en curso, tiroiditis. El nivel encontrado está significativamente relacionado con el riesgo de hipotiroidismo postoperatorio. Una tirotrópina preoperatoria nivel en el rango de referencia superior-normal (3.0- 3.5 mIU / L) debe alertar al cirujano sobre el riesgo elevado del hipotiroidismo que se desarrolla en el paciente en el postoperatorio período. Este dato lo corrobora SAID, (Said M, 2013) en cuyo estudio, el nivel preoperatorio de TSH aparece como el principal factor de riesgo de desarrollo postoperatorio de hipotiroidismo con independencia de otros factores.

Cuando se descompone por diagnóstico patológico, el subconjunto de pacientes con mayor riesgo de desarrollo de hipotiroidismo fue aquellos con tiroiditis de Hashimoto (59%) y aquellos con bocio multinodular (50%). Además, hay datos en los que se ven que los pacientes con tiroiditis en curso o enfermedad de la tiroides multinodular están en un aumento (Koh YW, 2008; Su SY, 2009; Verloop H, 2012, Piper HG, 2005; Said M, 2013).

Ante esta situación, autores como Joner (Joner A, 2011), proponen un algoritmo para el manejo clínico del hipotiroidismo postoperatoria, en función de los niveles de TSH y de la clínica del paciente, recomendando esperar al menos 9 meses para el inicio-mantenimiento de la terapia sustitutiva con hormona tiroidea ya que muchos pacientes que debutan con hipotiroidismo en los tres primeros meses tras la cirugía, no desarrollaran un hipotiroidismo permanente, pero si las complicaciones de una terapia sustitutiva inadecuada si su inicio es precoz.

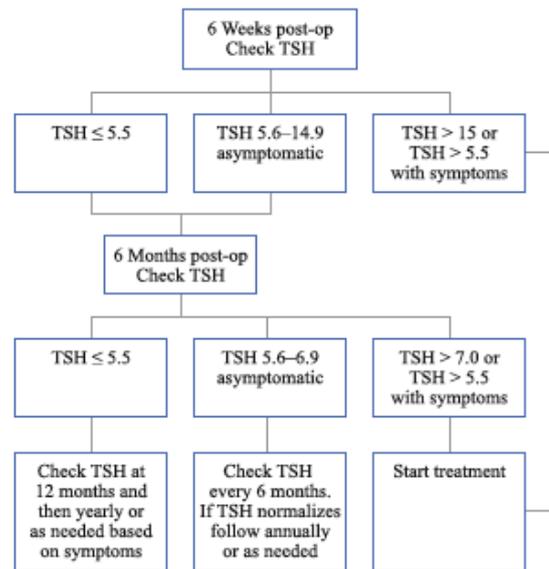


FIG. 1 Algorithm for detecting and treating postoperative hypothyroidism

Tomado de Johner A, Griffith OL, Walker B, et al. Detection and management of hypothyroidism following thyroid lobectomy: Evaluation of a clinical algorithm. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2548–2554.

Como resumen final, tras la revisión de la bibliografía, se indicaría prudencia a la hora de iniciar tratamiento hormonal sustitutivo y esperar en el rango del primer año tras la cirugía para determinar la necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida. La identificación de pacientes con tiroiditis preoperatoria principalmente, al igual que algunos pacientes con bocio multinodular, y más recientemente de los pacientes con enfermedad de Graves como pacientes de riesgo, nos puede ayudar a seleccionar el momento, la dosis adecuada y el paciente para seguimiento y tratamiento prolongado del hipotiroidismo postquirúrgico.

CONCLUSIONES

-La incidencia de hipotiroidismo tras hemitiroidectomía es variable, pudiendo afectar a casi un 49% de los pacientes.

-Los niveles de Tirotrópina (TSH) elevados preoperatoriamente se asocian a una mayor probabilidad de hipotiroidismo postoperatorio.

-La mayoría de los pacientes que desarrollan hipotiroidismo postquirúrgico lo hacen dentro del primer año de la cirugía y principalmente en los primeros nueve meses, por lo que se hace necesario un seguimiento de los niveles de TSH, al menos durante este tiempo.

-El Sexo femenino se asocia a una mayor probabilidad de hipotiroidismo postoperatorio.

-La edad superior a 45 años se asocia a una mayor probabilidad de hipotiroidismo postoperatorio.

-Tamaño del remanente tiroideo menor de 6 ml es un factor de riesgo de hipotiroidismo postoperatorio.

-La existencia preoperatoria de enfermedades autoinmunes como la Tiroiditis de Hashimoto y la Enfermedad de Graves son factores de riesgo de hipotiroidismo postquirúrgico.

-Se debe de ser prudente en el manejo del hipotiroidismo subclínico tras cirugía ya que un número no desdeñable de pacientes se vuelve eutoiroideo tras el primer año de la cirugía, coincidiendo con el tiempo de readaptación del eje hipotálamo-hipófisis.

Bibliografía:

Antonio Sitges-Serra, Joan Sancho Insenser. Cirugía Endocrina. 2 Edición.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:3.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526.

Cooper, D. S.; Doherty, G. M.; Haugen, B. R.; Kloos, R. T.; Lee, S. L.; Mandel, S. J.; Mazzaferri, E. L.; McIver, B.; Sherman, S. I.; Tuttle, R. M.: «The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer». *Thyroid* 2006; 16: 109-142.

Dongbin Ahn, Jin Ho Sohn, Jae Han Jeon, Hypothyroidism Following Hemithyroidectomy: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 4, 1 April 2016, Pages 1429–1436

D Morales. Aspectos quirúrgicos de la patología del tiroides. En: JM Miguelena. Cirugía para el Grado de Medicina. ISBN: 978-84-9110-0591, Editorial Medica Panamericana SA, Madrid, 2019

Dr. Erich OP Basurto-Kuba, Dr. Miguel Ángel Hurtado-Reynoso, Dr. Edgar Montes de Oca-Durán, Dr. Abraham Pulido-Cejudo, Dra. Vanessa Ortiz-Higareda, Dr. Luis Mauricio Hurtado-López. Hypothyroidism secondary to post-hemithyroidectomy performed to treat benign disease of the thyroid, *Cirujano General* Vol. 32 Núm. 4 - 2010

Equipo et al. Tratado de Cirugía General. 1º edición. Barcelona: Elsevier / Oceano; 2013.

Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. REVIEW: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4946.

Fawcett, D.W. *Tratado de Histología*. 12º edición. Madrid: McGraw Hill; 1988.

F. Casanueva Freijo, J. A. Vázquez García. Endocrinología clínica. 1ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A. 1995.

F. Netter, Atlas de Anatomía Humana. Barcelona, Spain: Masson S.A, 1999

Frank R. Miller, David Paulson Thomas J. Prihoda, Randal A. Otto.

Risk Factors for the Development of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:36-38.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200.

García-Porrero, J. Hurlé, J. *Anatomía Humana*. 1º edición. Madrid: McGraw Hill; 2005

Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother* 1986; 40:326.

Guyton, Hall. *Tratado de fisiología Humana*. 12º edición. Barcelona: Elsevier; 2011.

Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:885.

Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:373.

Jameson, J. L. *Harrison Endocrinología*. 1º edición. Madrid: McGraw Hill; 2007.

Jean-François Henry. *Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands*. In: OH Clark. Test book of Endocrine Surgery, second edition, Elsevier, 2005.

Johner A, Griffith OL, Walker B, et al. Detection and management of hypothyroidism following thyroid lobectomy: Evaluation of a clinical algorithm. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(9):2548–2554.

Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24:1670.

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1026.

Koh YW, Lee SW, Choi EC, et al. Prediction of hypothyroidism after hemithyroidectomy: A biochemical and pathological analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(4):453–457.

Krassas GE, Papadopoulou F, Tziomalos K, et al. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: a prospective, controlled study. *Thyroid* 2008; 18:1255.

Kumar, Abbas, Fausto, Aster. *Patología estructural y funcional, Robbins y Cotran*. 8º edición. Elsevier; 2010

LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162:641.

McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009; 151:ITC61.

Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk Factors for the Development of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(1):36–38.

Molina, P. *Endocrine Physiology*. 4^o edición. McGraw Hill; 2013.

Pacini, F. Castagna, M. G. Brilli, L. Pentheroudakis, G. *Thyroid cáncer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2012.; 23 (suppl 7): vii110-vii119.

Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54:1107.

PÉrez P., Juan Antonio; Venturelli M., Francisco. Complicaciones de la cirugía tiroidea. *Cuadernos de Cirugía*, [S.I.], v. 21, n. 1, p. 84-91, may 2018.

Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman. *Manual de farmacología y terapéutica*, 2^a Edición.

Piper HG, Bugis SP, Wilkins GE, Walker BA, Wiseman S, Baliski CR. Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Am J Surg.* 2005;189(5):587–591; discussion 591.

Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91:363.

Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman. *Manual de farmacología y terapéutica*, 2^a Edición.

Raúl Peralta Pérez, Gilberto Fleites González, Juan R. Cassola Santana, José L. Guerra Mesa y Juan C. Collado Otero. Thyroid surgery: anatomical and technical principles to reduce complications. *Revista cubana de oncología*, 1999.

Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:1714.

Ross, M.H. Pawlina, W. *Histología, Texto y Atlas color con Biología celular y Molecular*. 6^o edición. Buenos Aires: Panamericana; 2012.

Said M, Chiu V, Haigh PI. Hypothyroidism after hemithyroidectomy. *World J Surg.* 2013;37(12):2839–2844.

Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:903.

Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366.

Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1342.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228.

Su SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: A retrospective review. *Ann Surg.* 2009;250(6):991–994.

Townsend, Beauchap, Evers, Mattox. *Sabiston Textbook of Surgery*. 18^o edición. Saunders; 2008.

Townsend CM. *Sabiston textbook of surgery international edition*. 19th ed. United States: Elsevier; 2012

Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1147.

Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25:788.

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55.

Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. In: *The thyroid: A fundamental and clinical text*, 8th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.467.

Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers

OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2243–2255.

Victor M. Arce, Pablo F. Catalina, Federico Mallo. *Endocrinología*. Universidad Santiago de Compostela, 2006.

Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4481.

Waise A, Price HC. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 2009; 46:93.

Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:913.

Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788.

Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1:55.

Young, B. O'Dowd, G. Woodford, P. *WHEATER Histología funciona Texto y atlas en color*. 6^o edición. Barcelona: Elsevier; 2014.