



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Biología funcional de la glándula tiroides.

Hiper e hipotiroidismo.

Functional biology of the thyroid gland.

Hyper and hypothyroidism.

Autor/a: Belén Rueda Llata

Director/es: Juan Carlos Villegas Sordo

Santander, Junio 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Juan Carlos Villegas, por su atención y disponibilidad, así como los consejos que me ha ofrecido durante la realización de este trabajo.

A mi familia, por enseñarme desde bien pequeña la importancia del esfuerzo. Gracias por vuestro apoyo incondicional. Os lo debo todo. Y en especial a mi abuela, sé que me has acompañado en esta gran etapa, ojalá estuvieses aquí con nosotros para celebrarlo.

A Gonzalo, por estar siempre al pie del cañón y no dejarme tirar la toalla. Esto no hubiese sido igual sin ti.

A mis amigos, los de siempre y los que esta carrera me ha regalado, soy muy afortunada de estar rodeada de gente tan buena como vosotros. Por vuestra paciencia, por cuidarme y saber que siempre puedo contar con vosotros.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. RECUERDO ANATÓMICO DE LA GLÁNDULA TIROIDES	2
1.1. DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA	2
1.2. VASCULARIZACIÓN SANGUÍNEA	3
1.3. VASCULARIZACIÓN LINFÁTICA	5
1.4. INERVACIÓN	6
1.5. EXPLORACIÓN, PALPACIÓN Y TÉCNICAS DE VISUALIZACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES.....	6
1.5.1. INSPECCIÓN.....	6
1.5.2. PALPACIÓN.....	6
1.5.3. EXPLORACIÓN POR LA IMAGEN	7
2. HISTOFISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES	8
2.1. FUNCIÓN TIROIDEA.....	10
2.2. OTRAS FUNCIONES.....	13
3. HIPERTIROIDISMO	13
3.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	14
3.2. ETIOLOGÍA.....	14
3.3. PATOGENIA.....	16
3.4. CLÍNICA.....	19
3.5. DIAGNÓSTICO	22
3.5.1. HISTORIA CLÍNICA	22
3.5.2. CONFIRMACIÓN ANALÍTICA.....	22
3.5.3. DETERMINACIÓN ETIOLÓGICA	24
3.5.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	25
3.6. TRATAMIENTO	25
3.6.1. TRATAMIENTO MÉDICO	26
3.6.2. TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO.....	28
3.6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	29
3.7. SITUACIONES ESPECIALES DE HIPERTIROIDISMO	30
3.7.1. TORMENTA TIROIDEA	30
3.7.2. EMBARAZO	31

4. HIPOTIROIDISMO	31
4.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	32
4.2. ETIOLOGÍA.....	32
4.3. PATOGENIA.....	37
4.4. CLÍNICA.....	37
4.5. DIAGNÓSTICO	42
4.5.1. CONFIRMACIÓN ANALÍTICA.....	42
4.5.2. DETERMINACIÓN ETIOLÓGICA	44
4.5.3. PRUEBAS DE IMAGEN.....	44
4.5.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	45
4.6. TRATAMIENTO	46
4.6.1. REACCIONES ADVERSAS	47
4.6.2. SEGUIMIENTO.....	48
4.7. SITUACIONES ESPECIALES DE HIPOTIROIDISMO.....	49
5. BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN

La glándula tiroides y la producción de las hormonas tiroideas tienen un papel fundamental en el control del metabolismo. El trabajo consiste en una revisión bibliográfica acerca de la glándula tiroides y su patología más frecuente. En primer lugar, nos hemos centrado en la descripción de los aspectos básicos de su anatomía y exploración. A continuación, hemos revisado la histofisiología de la glándula para comprender su funcionamiento, el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas y su regulación, así como las propiedades que estas tienen dentro de la propia glándula y en distintos tejidos. Los siguientes apartados se han centrado en las dos entidades patológicas más representativas y con mayor impacto de la glándula tiroides: el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. En cada uno de ellos, hemos abordado la epidemiología, etiopatogenia y las manifestaciones clínicas más representativas junto a complicaciones que pueden desarrollar los pacientes con estas condiciones. Hemos desarrollado el proceso de diagnóstico mediante la analítica y la orientación etiológica, y las distintas modalidades de tratamiento disponibles, tanto médicas como quirúrgicas, sus indicaciones y reacciones adversas. Finalmente, hemos abordado algunas situaciones especiales como el embarazo, la tormenta tiroidea y el coma mixedematoso.

Palabras clave: tiroides, TSH, TRH, hipertiroidismo, hipotiroidismo.

ABSTRACT

The thyroid gland and the production of thyroid hormones play a fundamental role in controlling metabolism. The project consists of a bibliographic review about the thyroid gland and its most common pathology. First, we focused on the basics of its anatomy and examination. Next, we reviewed the histophysiology of the gland to understand its functioning, the synthesis process of thyroid hormones and their regulation, as well as the properties they have within the gland itself and in different tissues. The following sections focused on the most representative entities with the greatest impact on the thyroid gland: hyperthyroidism and hypothyroidism. In each of them, we have addressed the epidemiology, etiopathogenesis and the most representative clinical manifestations along with complications that patients with these conditions can develop. We described the diagnostic process through analytical data and etiological guidance, as well as the different treatment modalities available, both medical and surgical and their indications and adverse reactions. Finally, we addressed some special situations such as pregnancy, thyroid storm and myxedema coma.

Keywords: thyroid, TSH, TRH, hyperthyroidism, hypothyroidism

1. RECUERDO ANATÓMICO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

1.1. DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA

La glándula tiroides es una glándula impar que produce, almacena y libera hormonas tiroideas que son fundamentales para regular el metabolismo y mantener la homeostasis (1). Se encuentra en la región anteroinferior del cuello (1,2), justo debajo de la laringe, extendiéndose desde la quinta vértebra cervical hasta la primera vértebra torácica (3,4). Está situada posteriormente a los músculos infrahioides y a ambos lados de la tráquea presentando una coloración marrón-rojiza, con una consistencia firme y una forma que puede parecerse a una H o una U (5).

Como es posible apreciar en la Figura 1, la glándula tiroides posee dos lóbulos, uno a cada lado de la tráquea, conectados por una estrecha banda de tejido tiroideo llamado *istmo*, que tiene una altura promedio de 12 a 15 mm y se encuentra superpuesto entre el segundo y el cuarto anillos traqueales. En algunas ocasiones, el istmo no está presente y la glándula puede aparecer como dos lóbulos separados (1,5).

Los lóbulos de la glándula tiroides tienen forma cónica. El polo superior es más afilado y llega hasta la línea oblicua superior del cartílago tiroides, mientras que el polo inferior, más grueso, se extiende hasta el quinto cartílago traqueal a nivel de la parte superior del tórax (Figura 1). Cada lóbulo mide alrededor de 50 a 60 mm en promedio (1,5).

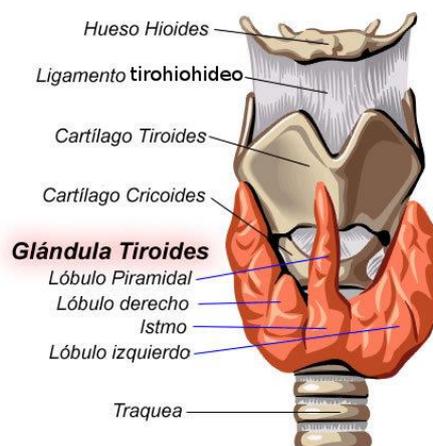


Figura 1. Anatomía de la glándula tiroides.

La glándula tiroides se encuentra en la región anteroinferior del cuello. Está constituida por dos lóbulos (derecho e izquierdo), uno a cada lado de la tráquea y unidos por el istmo. El polo inferior es más engrosado que el superior y este último puede llegar al cartílago tiroides. Desde el istmo se proyecta el lóbulo piramidal hacia el hueso hioides.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tiroides_anatomia_01.jpg No machine-readable author provided. Lakroide assumed (based on copyright claims)., Public domain, via Wikimedia Commons)

Aproximadamente la mitad de las personas, tienen un lóbulo adicional llamado *lóbulo piramidal* que se proyecta desde el istmo hacia el hueso hioides. A veces, este lóbulo piramidal está conectado con el agujero ciego de la lengua por un ligamento que representa restos del conducto tirogloso del desarrollo

embrionario. Estos restos pueden dar lugar a nódulos o quistes entre el istmo y el agujero ciego de la base de la lengua: quistes del conducto tirogloso o tejido ectópico (1,3,5,6).

Por lo general, encontramos dos pares de glándulas paratiroides asociadas a la superficie posterior de la glándula tiroides (3,5).

La glándula tiroides ocupa un espacio llamado celda tiroides, separada de los órganos circundantes por planos fasciales. La vaina que cubre el esófago y la tráquea mantiene la glándula firmemente unida a estos órganos, lo que hace que, durante la deglución, el tiroides se eleve junto con la laringe y la tráquea. Dentro de su celda, la glándula está envuelta por una delgada cápsula de tejido conectivo llamada cápsula tiroides (1).

La glándula tiroides está superficialmente cubierta por los músculos infrahioideos y la fascia pretraqueal (1,4). La fascia visceral, parte de la capa media de la fascia cervical profunda y conecta la glándula al esqueleto laríngeo. Se condensa en dos ligamentos: el suspensorio anterior, que va de la cara superior-medial de cada lóbulo tiroideo hasta los cartílagos cricoides y tiroides, y el suspensorio posterior (ligamento Berry), que se extiende desde la cara posterior-medial de la glándula hasta el cartílago cricoides y los primeros anillos traqueales. El nervio laríngeo recurrente discurre entre el esófago y la tráquea y, en su ruta hacia la laringe, normalmente pasa profundamente cerca del ligamento suspensorio posterior (ligamento de Berry) o entre dicho ligamento y su parte lateral (5).

En general, la glándula tiroides termina por encima de las clavículas, pero en ocasiones puede producirse una extensión subesternal hacia el mediastino superior (6). Su área de proyección se encuentra entre la laringe palpable por arriba y la horquilla del esternón por abajo. Normalmente es palpable y claramente se evidencia cuando aumenta de tamaño (bocio), lo que puede cambiar notablemente la forma del cuello (1).

El tamaño de la glándula tiroides varía según la edad, el sexo y las regiones geográficas. Las mediciones ecográficas normales difieren entre niños y adolescentes/adultos. El volumen se incrementa durante el crecimiento, siendo más grande en niños que en adultos. Sin embargo, no hay un consenso sobre los valores normales para cada edad. Según estudios publicados (7), el volumen en recién nacidos puede oscilar entre 0,4 y 1,40 ml, y aumenta aproximadamente 1,0 a 1,3 ml por cada 10 kg de peso hasta llegar a $10-11 \pm 3$ ml en adultos. Otros autores (8) establecen que el volumen normal para niños menores de 99 cm es alrededor de $2,3 \pm 0,7$ ml, para adolescentes superior a 16 ml, y en adultos, mujeres y hombres, superior a 18 ml y 20 ml respectivamente (2). Además, en las mujeres su volumen puede aumentar durante el ciclo menstrual y el embarazo (1,3,9).

El peso promedio de la glándula tiroides en adultos oscila entre 15 y 30 gramos, siendo generalmente más pesada en mujeres (3,5).

1.2. VASCULARIZACIÓN SANGUÍNEA

El tiroides está altamente vascularizado, recibiendo sangre de las arterias tiroideas superiores e inferiores, y a veces de la tiroidea media, también llamada

arteria tiroidea ima (Figura 2). Estas arterias son largas y se conectan entre sí estableciendo anastomosis colaterales, tanto del mismo lado como del lado opuesto de la glándula (1,5).

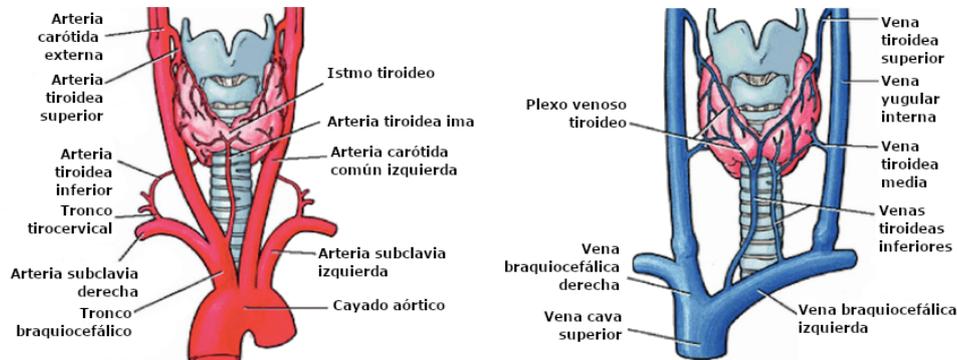


Figura 2. Vascularización sanguínea de la glándula tiroidea.

La glándula tiroidea se encuentra vascularizada por las siguientes arterias: la arteria tiroidea superior, rama de la arteria carótida externa, irriga el polo superior; la arteria tiroidea inferior, que procede del tronco tirocervical y a su vez es rama de la arteria subclavia, irriga la parte inferior; y ocasionalmente la arteria ima, que se origina entre el punto donde se ramifica el tronco braquiocefálico y la carótida común. La vascularización venosa es realizada por las venas tiroideas superior y media, que desembocan en las venas yugulares internas, y la vena tiroidea inferior se une con el tronco venoso braquiocefálico izquierdo.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Irrigaci%C3%B3n_arterial_y_venosa_de_la_gl%C3%A1ndula_tiroides.png
Rodrigo Arrangoiz, Fernando Cordera, David Caba, Manuel Muñoz, Eduardo Moreno, Enrique Luque de León Traducción: -sasha-, CC BY 4.0, via Wikimedia Commons)

La *arteria tiroidea superior*, proveniente de la arteria carótida externa, es la primera rama colateral. Desciende y se dirige hacia el polo superior de la glándula tiroidea (1,3,4). La arteria viaja a lo largo del borde anterior del lóbulo lateral y, por lo general, se divide en dos ramas principales, la anterior y la posterior, aunque en algunas circunstancias puede presentarse una tercera división, conocida como rama lateral. La rama anterior se conecta con la arteria del lado opuesto, mientras que la rama posterior se une a la arteria tiroidea inferior del mismo lado. Además, de la rama posterior se desprende una pequeña arteria paratiroidea que irriga la glándula paratiroidea superior en un 45% de los casos (5).

La *arteria tiroidea inferior*, en la mayoría de los casos, se origina del tronco tirocervical (2,3,5), una rama de la arteria subclavia (4), pero aproximadamente en el 15% de las personas puede surgir directamente de la arteria subclavia (5). Esta arteria abastece la parte inferior de los lóbulos tiroideos (1). Al atravesar la fascia prevertebral, se divide en múltiples ramas al cruzar el nervio laríngeo recurrente (NLR). La rama más baja suministra sangre a la glándula paratiroidea inferior y al polo inferior de la glándula tiroidea. La rama superior irriga la parte posterior de la glándula y suele conectarse con la rama descendente de la arteria tiroidea superior (rama posterior) (5).

Ocasionalmente, la glándula tiroidea puede recibir irrigación de la *arteria tiroidea ima*, un vaso arterial delgado que está presente en alrededor del 1 al 4% de las personas. Esta arteria se origina directamente del cayado de la aorta, entre el punto donde se ramifica el tronco braquiocefálico y la carótida común izquierda, o puede surgir de alguno de estos dos troncos. Luego sigue una ruta ascendente

frente a la tráquea hasta alcanzar el istmo carotídeo y penetrar en su borde inferior (1,5).

En la superficie de la glándula se crea un conjunto de venas justo debajo de la cápsula, las cuales convergen en tres venas tiroideas. Las *venas tiroideas superior y media* desembocan en las venas yugulares internas, siendo la primera de ellas generalmente a través de su unión con el tronco tirolinguofacial. Por otro lado, la *vena tiroidea inferior* desemboca en la *vena innominada* (6), uniendo su curso con el tronco venoso braquiocefálico izquierdo (1,3).

La vena tiroidea superior acompaña a la arteria tiroidea superior. Al surgir desde el extremo superior de la glándula tiroidea, esta vena se dirige hacia arriba y hacia afuera, pasando por encima del vientre superior del músculo omohioideo y la arteria carótida común antes de entrar en la vena yugular interna por sí sola o junto con la vena facial común. Por otro lado, la vena tiroidea media emerge en la parte lateral de la glándula tiroidea, aproximadamente en dos tercios de su longitud de adelante hacia atrás. Cruza la arteria carótida común en una ruta directa hacia la vena yugular interna (sin ninguna arteria como compañía). Cuando hay una vena adicional, está por debajo de la vena normal (conocida como cuarta vena tiroidea). Ocasionalmente, ambas venas tiroideas inferiores forman un tronco unificado denominado vena ima tiroidea, que desemboca en la vena braquiocefálica izquierda (5).

1.3. VASCULARIZACIÓN LINFÁTICA

El drenaje linfático de la glándula tiroidea es amplio y sigue un patrón multidireccional. Los vasos linfáticos se dirigen hacia las cadenas ganglionares cercanas. Se han identificado cuatro patrones de drenaje: superior medio, inferior medio, lateral derecho e izquierdo, y posterior (1,5).

Los vasos linfáticos de la porción superior de los lóbulos tiroideos se dirigen hacia los ganglios cervicales profundos junto a la vena yugular interna. Mientras tanto, los linfáticos de la porción inferior de los lóbulos tiroideos y del istmo fluyen hacia los grupos de ganglios linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales. Los ganglios prelaríngeos y pretraqueales se conectan con los ganglios paratraqueales o los cervicales profundos para el flujo linfático (1).

El drenaje medio superior se produce a través de varios vasos linfáticos, entre tres y seis, que se originan en la parte superior del istmo y los lóbulos laterales. Estos vasos se dirigen hacia la laringe y terminan en los ganglios digástricos. Algunos de ellos pueden conectarse con los ganglios prelaríngeos justo por encima del istmo. La segunda estación del drenaje lleva a los ganglios yugulares superiores o a los ganglios pretraqueales debajo del tiroides a través de canales linfáticos que descienden desde los ganglios prelaríngeos a lo largo de la parte frontal de la glándula tiroidea (5).

El drenaje medio inferior ocurre mediante múltiples vasos linfáticos que drenan la parte inferior del istmo y las áreas inferiores hacia el centro de los lóbulos laterales. Estos vasos linfáticos siguen las venas tiroideas inferiores y desembocan en los ganglios pretraqueales y braquiocefálicos (5).

El modelo de drenaje lateral derecho e izquierdo comienza en los conductos linfáticos que se ubican en el borde externo de cada lóbulo. Estos siguen diferentes rutas: hacia arriba, junto con las arterias y venas tiroideas superiores, y hacia abajo, acompañan a la arteria tiroidea inferior. Entre estas dos direcciones, los conductos linfáticos se desplazan lateralmente, hacia adelante o hacia atrás a lo largo de la vaina carotídea para alcanzar los ganglios linfáticos de la vena yugular interna. Ocasionalmente, estos conductos linfáticos desembocan directamente en la vena subclavia, la vena yugular o el conducto torácico sin pasar por un ganglio linfático (5).

El drenaje posterior ocurre mediante vasos linfáticos que drenan las áreas inferomediales de los lóbulos laterales, desembocando en los ganglios linfáticos a lo largo de la trayectoria del NLR (5).

1.4. INERVACIÓN

La glándula tiroides recibe la inervación del sistema nervioso autónomo (SNA) (5). La cadena laterovertebral cervical aporta la inervación simpática, mientras que la inervación parasimpática proviene del nervio vago a través del nervio laríngeo recurrente (1,3).

Las fibras simpáticas posganglionares generalmente parten del primer ganglio cervical y finalizan sobre el sistema vasomotor y la cara basal de las células foliculares, regulando así el flujo sanguíneo y la secreción celular (5).

Los nervios laríngeos recurrentes y los vasos sanguíneos del tiroides inferior se encuentran en el surco traqueoesofágico, adyacente a la tráquea (2).

El nervio laríngeo recurrente (NLR) mayormente controla la musculatura intrínseca de la laringe y la sensibilidad en la infraglotis. Mientras tanto, el nervio laríngeo superior (NLS) se encarga principalmente de la sensibilidad en la glotis y supraglotis, con su rama externa encargada del movimiento del músculo cricotiroideo (5).

1.5. EXPLORACIÓN, PALPACIÓN Y TÉCNICAS DE VISUALIZACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES

1.5.1. INSPECCIÓN

En condiciones normales no es visible a simple vista ni puede identificarse a través de la palpación, salvo en personas delgadas y con cuellos largos, donde el istmo glandular puede ser observado (10).

1.5.2. PALPACIÓN

La evaluación de la glándula tiroidea requiere un tacto suave y delicado dado que las irregularidades y los nódulos pueden ser difíciles de identificar si se ejerce demasiada presión. Es fundamental determinar su tamaño, forma, consistencia, sensibilidad al tacto y presencia de cualquier nódulo. Ante cualquier hallazgo inusual, se debe detallar su ubicación (topografía), dimensiones (en centímetros), movilidad (si se desplaza vertical u horizontalmente, si está fijo o adherido a estructuras profundas o a la piel), consistencia (blanda, elástica, dura,

fluctuante), pulsación, temperatura, coloración (comparada con áreas adyacentes) y sensibilidad dolorosa (10).

La exploración manual se puede llevar a cabo en ambos lados del cuello utilizando ambas manos para comparar simetría. Se palpa el lóbulo derecho con la mano izquierda y el izquierdo con la derecha utilizando los dedos índice y medio de cada mano. El paciente debe permanecer sentado en posición vertical, relajando los músculos esternocleidomastoideos, inclinando ligeramente el cuello hacia adelante y hacia el lado que se está evaluando. Durante la palpación, se solicita al paciente que trague (10).

Si se pueden palpar los lóbulos de la glándula, deben ser pequeños, con una superficie lisa y sin nódulos. La glándula debe elevarse libremente al tragar. En cuanto a las dimensiones, suele medir alrededor de 4 cm en su dimensión mayor, siendo el lóbulo derecho generalmente un 25% más grande que el izquierdo. Su consistencia debe ser firme pero flexible. La presencia de una textura áspera o una sensación de "grava" al tacto puede indicar un proceso inflamatorio (10).

Un incremento del tamaño de la tiroides que sea perceptible al tacto puede sugerir tiroiditis. Al detectar una tiroides agrandada, se puede auscultar en busca de sonidos vasculares utilizando la campana del estetoscopio. En casos de hiperactividad tiroidea, el flujo sanguíneo aumenta y podría ser audible un soplo vascular o un sonido suave. En niños y durante el embarazo, la tiroides puede ser palpable de forma natural. En personas mayores, la glándula tiroides puede volverse más fibrosa, lo que puede hacer que la palpación sea más irregular o nodular (10).

1.5.3. EXPLORACIÓN POR LA IMAGEN

ECOGRAFÍA

La evaluación de la anatomía tiroidea se realiza mediante ecografía, que debe abarcar la glándula en cortes transversales y longitudinales, incluyendo las cadenas ganglionares del cuello desde la zona submandibular hasta supraesternal. La ecografía Doppler se emplea para estudiar la vascularización normal de la tiroides y detectar arterias y venas tiroideas (2). También la ecografía se usa para guiar la aspiración en casos nodulares (6).

Las arterias carótidas y las venas yugulares están ubicadas posterior y lateralmente a los lóbulos tiroideos, respectivamente (6). Al examinar de adelante hacia atrás, se identifican diferentes estructuras: piel, grasa subcutánea, músculos de la correa del cuello (esternohioideo, esternotiroideo, omohioideo), la glándula tiroides con su istmo y lóbulos laterales, y por debajo de estos, los músculos largos del cuello (2).

El tejido tiroideo debe ser uniforme y más hiperecoico que los músculos circundantes (2). Las lesiones más hipoecoicas en relación con el tejido normal sugieren mayor riesgo de malignidad (6). Los vasos son visibles como áreas anecoicas a los lados de la glándula y las bandas musculares se presentan como áreas hipoecoicas (10).

GAMMAGRAFÍA NUCLEAR

Otra técnica que se puede utilizar para su visualización es la gammagrafía nuclear, que es una herramienta funcional para evaluar el tiroides, ya que usa radionúclidos que siguen el proceso de síntesis hormonal en la glándula (6,10). Se utiliza para determinar si una masa es "caliente" (menos probable que sea maligna) o "fría" (más probable que sea maligna). Las imágenes se toman desde múltiples ángulos y se comparan con la palpación de la glándula. Se emplean radionúclidos como pertecnetato de tecnecio (^{99m}Tc), yodo 123 (^{123}I) y yodo 131 (^{131}I) para obtener detalles morfológicos. En un tiroides normal, los radionúclidos se distribuyen homogéneamente, aunque el istmo puede mostrar una actividad ligeramente menor que los lóbulos tiroideos (6).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) Y RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Proveen información anatómica adicional y más detallada que las imágenes nucleares. Estas modalidades no solo delimitan mejor las lesiones en la tiroides, sino que también son fundamentales para detectar metástasis en ganglios linfáticos y evaluar la extensión de la enfermedad tiroidea hacia los tejidos circundantes en el cuello, incluyendo la invasión en músculos como el paraespinal, esófago, tráquea y vena yugular. En los exámenes de TC y RM, los pacientes generalmente se posicionan boca arriba con el cuello ligeramente hiperextendido. Se intenta explorar al paciente durante una respiración tranquila y se suspende la deglución si es posible (6).

2. HISTOFISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides está rodeada por una envoltura de tejido conectivo llamada cápsula tiroidea (1,11). Cada lóbulo de la glándula está compuesto por múltiples folículos o acinos, que son las unidades estructurales y funcionales de la glándula (3,11). La cápsula emite tabiques que dividen el tejido interno en grupos de 20 a 40 acinos, formando los llamados lobulillos tiroideos, cada uno con su propia ramificación arterial. Estos lobulillos tienen contornos irregulares que pueden observarse en la superficie de la glándula (1).

Un folículo tiroideo está constituido por un epitelio de células cúbicas polarizadas que rodean una cavidad central, la cavidad folicular, rellena de coloide, en donde se almacena tiroglobulina, una glucoproteína yodada que sirve como reserva inactiva de hormona tiroidea (9). Este coloide se tiñe positivamente tanto con colorantes básicos (hematoxilina) como ácidos (eosina) y es positiva frente al ácido peryódico de Schiff (PAS) y al azul cián (3).

La polaridad celular permite dirigir las proteínas de la membrana en la superficie basal del folículo hacia los capilares sanguíneos o en la superficie apical en el límite entre la célula y la luz. Esta polaridad y la rigidez de la cavidad permiten la acumulación de sustancias y el almacenamiento de la hormona tiroidea, influyendo en la síntesis de esta hormona (12).

El tamaño de los folículos varía entre 50 μm y 1 mm de \varnothing , dependiendo de si se encuentran en una fase secreción o de almacenamiento. Ocasionalmente, en

ciertos procesos patológicos, el citoplasma de las células foliculares muestra una intensa eosinofilia debido a la presencia de gran cantidad de mitocondrias, llamadas células de Hürthle u oncocitos (3,13).

El epitelio tiroideo se encuentra rodeado por una lámina basal y fibras reticulares. En el tejido que separa los folículos tiroideos, se encuentra una red de nervios vasomotores y simpáticos, así como vasos sanguíneos que incluyen capilares fenestrados y vasos linfáticos (9,11).

El revestimiento de los folículos contiene cerca de un 10% de células parafoliculares dispersas, también llamadas células C o células claras. Estas células, originadas de la cresta neural, albergan pequeños gránulos citoplasmáticos que contienen la hormona calcitonina, de ahí su nombre células C. Su función principal radica en la producción de calcitonina, una hormona que regula los niveles de calcio y fósforo en la sangre, bloqueando la resorción de estos iones en el hueso a través de los osteoclastos (1,3,11). Estas células se encuentran dispersas entre las células foliculares y su membrana basal (9).

Las células foliculares producen las hormonas tiroideas tiroxina o tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales contienen yodo. El coloide que llena los folículos actúa como una reserva de estas hormonas ya sintetizadas (1). La T4 es la forma predominante en la circulación, constituye más del 80% de la hormona secretada y se convierte en la forma más activa, T3, que representa el 20% de la hormona liberada. La mayor parte de la T3 se genera por la conversión periférica de T4 a través de un proceso llamado desyodación (3,9).

Cuando la glándula tiroidea está hipoactiva, como en casos de deficiencia de yodo en la dieta, las células foliculares muestran una forma plana y escamosa y los folículos tiroideos aumentan su tamaño debido al gran contenido de coloide dentro de la cavidad (9,11). Esta situación, al carecer de triyodotironina (T3) o tiroxina (T4) para realizar una retroalimentación negativa, provoca un aumento en la síntesis y secreción de la hormona estimulante del tiroides (TSH), la cual estimula el crecimiento y vascularización de la glándula, resultando en su agrandamiento (hipertrofia) (11,12).

Por el contrario, cuando la glándula se encuentra activa, el revestimiento de los folículos adquiere forma cilíndrica apreciándose pequeñas gotas de coloide dentro de las células junto con prolongaciones celulares prominentes y microvellosidades en la superficie celular, siendo en este caso menor el contenido de coloide (9,11).

El control de la actividad tiroidea se lleva a cabo mediante la hormona tiroestimulante o tirotropina (TSH) producida por la adenohipófisis, y a su vez, ésta es regulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) producida por neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico (1,3,12,15,16). La síntesis de hormonas tiroideas depende del yodo disponible, la estimulación de TSH y los residuos de tirosina en la tiroglobulina (1,3,12).

Varios factores, como la dopamina, somatostatina y leptina, regulan la liberación central de hormona tiroidea. La secreción y la sensibilidad de la TSH a la TRH son influenciadas por diferentes condiciones como la insuficiencia renal, el

hambre, la falta de sueño, la depresión y diversas hormonas, incluyendo el cortisol, la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales (17).

En la enfermedad primaria del tiroides, el origen del trastorno está en la propia glándula. Altos niveles de hormonas T3/T4 provenientes de la glándula tiroides disminuyen la secreción de TSH en la hipófisis anterior, mientras que niveles bajos de T3/T4 aumentan la producción de TSH (retroalimentación negativa). En la enfermedad secundaria o central (hipertiroidismo o hipotiroidismo), el problema radica en la hipófisis anterior. El exceso de TSH secretado estimula la producción de altos niveles de T3/T4 por la tiroides. En situaciones donde la hipófisis produce niveles bajos de TSH, la glándula tiroides libera bajos niveles de T4 (12).

Para determinar si la enfermedad es de origen primario o secundario, se analizan los niveles de TSH y T3/T4. Si ambos aumentan o disminuyen simultáneamente, se sugiere un trastorno tiroideo secundario. Sin embargo, cambios opuestos en TSH y T3/T4 señalan un problema primario en la tiroides (12).

2.1. FUNCIÓN TIROIDEA

La producción de hormonas tiroideas se basa en el almacenamiento de la prohormona tiroglobulina yodada dentro de los folículos en el coloide. El epitelio folicular tiroideo puede concentrar yodo de la sangre para sintetizar T3 y T4. Este proceso de elaboración de hormonas tiroideas se da en dos fases, una exocrina y otra endocrina, ambas reguladas por la TSH mediante un mecanismo que involucra la unión al receptor y la síntesis de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) (11).

La fase exocrina (Figura 3) implica varios procesos:

1. Captación de yodo inorgánico desde la sangre: este proceso se realiza bajo la influencia de la TSH y requiere una bomba de yoduro controlada por trifosfato de adenosina (ATP), ubicada en la membrana plasmática basal de las células foliculares, conocida como la "trampa de yoduro". El yoduro intracelular puede moverse rápidamente en contra de sus gradientes de concentración y eléctricos para alcanzar el coloide. Aniones como el perclorato (ClO_4^-) se emplean clínicamente como inhibidores que compiten con la bomba de yoduro para evitar la absorción de este compuesto por la célula folicular tiroidea (11).
2. Producción de tiroglobulina: el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi intervienen en su síntesis y glucosilación (3). Se trata de una glucoproteína de 660 kDa compuesta por dos subunidades idénticas. Esta se almacena en vesículas de secreción y se libera al coloide mediante exocitosis. La tiroglobulina contiene aproximadamente 140 residuos de tirosina susceptibles de ser yodados (11).
3. Adición de yodo a los residuos tirosilo de la tiroglobulina mediante la peroxidasa tiroidea: se trata de una enzima crucial para la yodación de la tiroglobulina. Después de la exocitosis, esta enzima se expone en la superficie interior del epitelio folicular tiroideo. Durante la exocitosis, la

peroxidasa tiroidea, activada, transforma el yoduro en yodo en el coloide, el cual luego se transfiere a los residuos tirosilo de la tiroglobulina. La acción de la peroxidasa tiroidea y el proceso de yodación pueden ser bloqueados por fármacos como propiltiouracilo y metilmercaptoimidazol (MMI). Estos fármacos antitiroideos son efectivos en la reducción de la producción de hormonas tiroideas en glándulas demasiado activas (11).

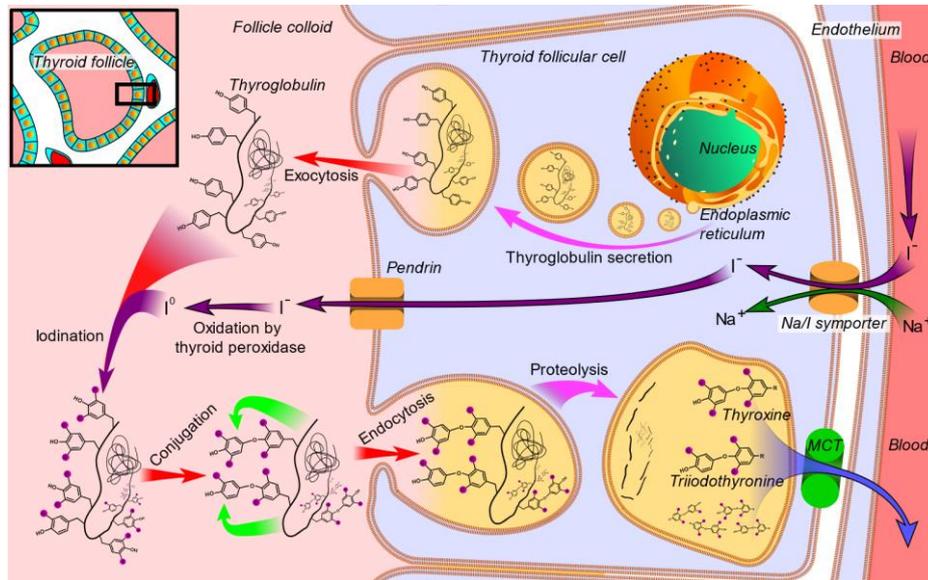


Figura 3. Síntesis de hormonas tiroideas.

La tiroglobulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso y sigue la vía secretora para ingresar al coloide en la luz del folículo tiroideo mediante exocitosis. Mientras tanto, un simportador de yoduro de sodio (Na/I) bombea yoduro (I-) activamente al interior de la célula. Este yoduro ingresa a la luz folicular desde el citoplasma mediante el transportador pendrina. En el coloide, el yoduro (I-) se oxida a yodo mediante una enzima llamada peroxidasa tiroidea. El yodo es muy reactivo y yoda la tiroglobulina en los residuos de tirosilo de su cadena proteica.

Todo el complejo vuelve a entrar en la célula folicular por endocitosis. La proteólisis por varias proteasas libera moléculas de tiroxina y triyodotironina. Se produce la salida de tiroxina y triyodotironina de las células foliculares, en gran medida a través del transportador de monocarboxilato (MCT) y su entrada a la sangre.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thyroid_hormone_synthesis.svg Mikael Häggström, CC0, via Wikimedia Commons)

La fase endocrina (Figura 3) se inicia con la endocitosis de la tiroglobulina yodada a consecuencia del efecto de la TSH en la célula folicular:

- Las gotículas de coloide se envuelven con pseudópodos apicales, formando vesículas de coloide denominadas gotas coloideas.
- El citoesqueleto dirige estas vesículas hacia los lisosomas.
- Se produce la fusión de las gotas con los lisosomas, y los enzimas que contienen éstos últimos degradan la tiroglobulina yodada, liberando T3, la forma activa de T4 y otros elementos. Las yodotirosinas, los aminoácidos y los azúcares se reutilizan en la célula.
- Las hormonas tiroideas difunden por el citoplasma celular y son liberadas a través de la lámina basal del epitelio folicular alcanzando los capilares fenestrados y uniéndose a las proteínas transportadoras séricas (11).

La T3 es más potente pero menos abundante que la T4, con una semivida de alrededor de 18 horas, mientras que la T4 tiene una semivida más larga de 5 a

7 días (11). En el tejido, las desyodasas específicas aumentan la concentración de T3 a partir de la T4 circulante (18). Existen tres tipos de desyodasas que tienen diferentes funciones y ubicaciones:

- La desyodasa tipo 1 se encuentra en el hígado, riñón y tiroides, produciendo T3 plasmática y degradando T3 reversa (rT3).
- La desyodasa tipo 2 se expresa en astrocitos, tanicitos, músculo, placenta y piel, proporcionando T3 intracelular y T3 plasmática.
- La desyodasa tipo 3 se encuentra en neuronas, inactiva T4 y T3 convirtiéndolas en rT3 y T2, respectivamente, mediante la desyodación del anillo interno. Ello permite la regulación de las concentraciones locales de hormona tiroidea y proteger a las neuronas de concentraciones excesivas de hormonas tiroideas (11,19–21).

Las hormonas tiroideas pueden atravesar la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central utilizando transportadores en las células del plexo coroideo y a través de espacios entre los pies terminales de los astrocitos, los cuales no cubren por completo los capilares cerebrales (11).

Las hormonas tiroideas, principalmente la T3, actúan principalmente en el núcleo celular, donde se unen al receptor de hormonas tiroideas y activan o inhiben la transcripción de genes específicos mediante la unión al elemento de respuesta a la hormona tiroidea (TRE) en el ADN. En diferentes células, como los cardiomiocitos, regulan genes que influyen en diversas funciones celulares, como la expresión de fosfolambán, receptores β -adrenérgicos y ATPasa de Ca^{++} (11). Estas hormonas están mayormente unidas a proteínas transportadoras como la globulina fijadora de la tiroides, la prealbúmina y la albúmina, y cuando la T3 se une a su receptor nuclear, activa la transcripción del ADN, promoviendo la síntesis de proteínas relevantes para la función glandular (12).

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) activa la glándula tiroides y se une a receptores en la superficie celular, desencadenando una serie de procesos que aumentan los niveles de AMPc, lo que lleva a la formación de hormonas tiroideas (12).

El yoduro presente en la sangre tras la alimentación es absorbido por las células tiroideas mediante un transportador llamado simportador de sodio/yoduro (NIS) dependiente de ATPasa en la membrana basolateral de estas células. Esto requiere sodio y energía para llevar el yoduro hacia el coloide, una zona rica en tiroglobulina (TG), en la superficie opuesta de las células. Para transportar el yoduro hacia el coloide, se involucran otras proteínas como la pendrina y anoctamina-1, que facilitan la liberación de yoduro a través de un intercambiador de cloruro/yodo (3,12,21,22).

Los problemas o defectos en cualquiera de estos pasos pueden resultar en trastornos como el bocio dishormonogenético o el hipotiroidismo congénito (12).

Cuando la TSH activa el folículo tiroideo, la peroxidasa tiroidea une covalentemente la tirosina de la molécula de tiroglobulina al yodo. Esta unión produce dos tipos de moléculas: monoyodotirosina (MIT) cuando un yodo se une a la tirosina y diyodotirosina (DIT) cuando se unen dos yodos (3,12,21).

Luego, la peroxidasa tiroidea combina una MIT con una DIT para formar triyodotironina (T3) o una dos moléculas de DIT para formar tiroxina (T4). Una vez completada esta unión, las células tiroideas capturan la tiroglobulina yodada para su degradación, liberando las hormonas T4 y T3 (3,12).

Las moléculas MIT y DIT que no se unieron se desyodan mediante una enzima llamada deshalogenasa para reciclar y conservar el yodo (12).

La glándula tiroidea produce y secreta principalmente tetrayodotironina o tiroxina (T4), que puede convertirse en triyodotironina (T3) en la periferia del cuerpo o puede revertir a una forma inactiva llamada rT3. La T3 es la forma activa, mientras que la rT3 no tiene efectos activos en el cuerpo (12).

2.2. OTRAS FUNCIONES

Los receptores de hormona tiroidea se expresan en distintos tejidos:

- El receptor alfa de la hormona tiroidea (TRa) se encuentra en el cerebro, corazón y huesos.
- El receptor beta de la hormona tiroidea (TRb1) se expresa en el hígado, riñón y tiroides.
- El TRb2 se localiza fundamentalmente en la retina, cóclea e hipófisis (9,12,17).

Las hormonas tiroideas tienen un impacto significativo en el desarrollo, el metabolismo y varias funciones del cuerpo humano. Son esenciales para el desarrollo y maduración del sistema nervioso central en el feto y los primeros meses de vida, para el crecimiento físico y desarrollo en general (9,12,17).

Además, contribuyen a la salud ósea fortaleciendo los huesos, activan el metabolismo de carbohidratos, grasas, proteínas y vitaminas, participan en la degradación de colesterol y triglicéridos y mantienen el equilibrio de electrolitos (9,12,17).

También la tasa metabólica basal aumenta, con aumento de la síntesis de ATPasa, y consumo de oxígeno generando más calor. Apoyan la formación de glóbulos rojos y mejoran el metabolismo mitocondrial (9,12,17).

Influyen en el sistema cardiovascular al aumentar el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón al influir en los receptores beta-1 en el miocardio, volviéndolo más sensible a la estimulación simpática, lo que resulta en un aumento de la contractilidad (9,12).

3. HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo es una condición en la que el tiroides tiene una función elevada e inapropiada y produce demasiada hormona tiroidea que secreta a la circulación (23,24).

Puede ser manifiesto o subclínico: en el primero, hay concentraciones séricas bajas de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y altas de hormonas tiroideas

(T4 y T3), mientras que, en el segundo, la TSH es baja pero las T4 y T3 son normales (25).

Es importante diferenciar entre hipertiroidismo y tirotoxicosis: el primero es la sobreproducción hormonal, mientras que la tirotoxicosis es el resultado clínico debido a esa sobreactividad hormonal. A veces, la tirotoxicosis puede ocurrir sin hipertiroidismo, como cuando hay liberación excesiva de hormonas almacenadas en una glándula tiroidea inflamada o tras la destrucción de ésta (23,24).

3.1. EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia del hipertiroidismo oscila entre el 0,05% y el 1,3%, siendo la mayoría de los casos subclínicos. La prevalencia del hipertiroidismo es alrededor de 5 a 10 veces menor que la del hipotiroidismo (23), tiende a aumentar con la edad y es más común en mujeres. Aunque la información sobre diferencias étnicas es limitada, se sugiere una mayor incidencia en personas de ascendencia caucásica (25).

La tormenta tiroidea es un evento poco frecuente. Cerca del 1-2% de los pacientes con hipertiroidismo pueden experimentar este cuadro. No obstante, el impacto del hipertiroidismo, especialmente la tormenta tiroidea, puede tener graves implicaciones con tasas de mortalidad que alcanzan hasta un 20%, llegando incluso al 75% en entornos hospitalarios. Varios estudios han identificado factores de riesgo relacionados con una mayor tasa de mortalidad, como la edad (mayores de 60 años), la alteración del sistema nervioso central al ingreso y la omisión de utilización de tratamiento farmacológico específico. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves, como arritmias y problemas cardíacos agudos, con una mortalidad significativamente más alta en aquellos con eventos isquémicos (26).

El hipertiroidismo ha sido identificado como una variable de riesgo para el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares isquémicos, especialmente en mujeres, personas mayores de 50 años y aquellos que no tienen sobrepeso. Además, se ha observado una correlación entre el hipertiroidismo y el cáncer de tiroides, especialmente en casos de bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico o enfermedad de Graves (23).

3.2. ETIOLOGÍA

El hipertiroidismo tiene vínculos familiares y suele estar asociado con alteraciones emocionales ante situaciones estresantes. En zonas con bocio endémico la incidencia es mayor (27).

Han sido descritos como **factores etiológicos** (27) los siguientes:

- La incidencia familiar: Se ha observado predisposición familiar en el desarrollo del hipertiroidismo, con casos de tirotoxicosis presentes en múltiples miembros de una misma familia. Investigaciones retrospectivas han encontrado una mayor incidencia de tirotoxicosis en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos. Además, se ha documentado que familiares de pacientes con tirotoxicosis tienen un

metabolismo más acelerado de la hormona tiroidea y una mayor absorción de yodo radiactivo, incluso si ellos mismos son eutiroideos.

- El estrés psicosocial: Estudios muestran que los traumas emocionales, ya sean agudos o crónicos, pueden desencadenar esta condición. Se ha investigado la relación entre el estrés y la función tiroidea, habiéndose demostrado modestos aumentos en hormonas tiroideas en situaciones estresantes en sujetos normales, pacientes psiquiátricos e incluso estudiantes sometidos a exámenes. Además, se ha explorado cómo el sistema nervioso y hormonal interaccionan, señalando un posible mecanismo neuroendocrino.
- Tirotoxicosis endémica y epidémica: La tirotoxicosis, asociada con el bocio endémico, muestra una distribución geográfica coincidente en áreas de alta incidencia de bocio en América del Norte y Australia.

Desde un enfoque etiopatogénico, el hipertiroidismo puede deberse a diferentes causas (23,28):

- Autoinmunes:
 - Enfermedad de Graves: Es la principal causa de tirotoxicosis en población adulta y pediátrica. Se caracteriza por la presencia de un agrandamiento generalizado y simétrico de la glándula tiroidea (24,28), manifestaciones oculares como oftalmopatía que puede conducir a la protrusión del globo ocular (presente en aproximadamente el 30% de los casos) y, en algunos casos, la aparición de hinchazón en la parte anterior de la pierna (mixedema pretibial) (28). Al ser autoinmune produce inmunoglobulinas (IgG) que actúan sobre el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) desencadenando la producción excesiva de hormona tiroidea (28,29). Los pacientes afectados suelen mostrar la presencia de anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) e inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) en sus análisis. Las pruebas de imagen revelan un incremento generalizado en la captación de yodo radioactivo en la glándula tiroidea (24). Los factores de riesgo asociados incluyen el género femenino y antecedentes familiares o personales de trastornos autoinmunes (29).
 - Hashitoxicosis: En su fase inicial, exhibe similitudes con la enfermedad de Graves al contar con la presencia de anticuerpos que activan el receptor de la TSH. No obstante, su progresión conlleva a una transición hacia el hipotiroidismo por efecto de una inflamación prolongada en la glándula tiroidea, representando la fase inicial de la enfermedad de Hashimoto (23,28).
- Bocio tóxico multinodular y adenoma tóxico: Constituyen la segunda causa más común de tirotoxicosis, especialmente en individuos de mayor edad y en áreas donde hay escasez de yodo (28). Estos trastornos se caracterizan por un agrandamiento desigual de la glándula tiroidea y la presencia frecuente de nódulos palpables (24), aunque en el caso del adenoma tóxico se trata de un solo nódulo que funciona en exceso (23). Los nódulos experimentan un crecimiento excesivo debido a mutaciones en el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (28). Los

nódulos pueden generar hormonas tiroideas manteniendo al individuo eutiroides o producir un exceso de hormonas tiroideas, provocando hipertironinemia, lo que se denomina *enfermedad de Plummer* (30). Habitualmente, en presencia de nódulos que funcionan en exceso, el resto de la glándula tiene una actividad disminuida (24,31). En los estudios de imagen, la captación de yodo radioactivo puede mostrarse normal o levemente aumentada, con zonas de captación elevada o reducida, diferenciándose así de la captación difusa aumentada que se observa en pacientes con enfermedad de Graves (24).

- Excedente de yodo en el organismo: La administración de yodo en cantidades elevadas puede inducir hipertiroidismo, como sucede tras la administración de amiodarona o tras inyecciones de contraste yodado para realizar un TC (23,28).
- Enfermedad trofoblástica y tumores de células germinales: En la mola hidatiforme, el coriocarcinoma y algunos tumores testiculares de células germinales, se produce un exceso de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). La subunidad β de esta hormona es muy similar a la TSH y, en ocasiones, puede desencadenar hipertiroidismo (28). Aunque durante un embarazo normal la tirotropina coriónica humana (HTC) no suele generar suficiente hormona para causar hipertironinemia, en neoplasias con células trofoblásticas esto puede ocurrir. Este tipo de hipertironinemia se ha detectado en mujeres con coriocarcinoma, hombres con teratocarcinomas y mujeres con molas hidatídicas. Estos pacientes también liberan elevadas cantidades de gonadotropina tumoral. En circunstancias excepcionales, algunos tipos de cáncer tiroideo activo pueden generar hipertironinemia, especialmente los carcinomas foliculares que conservan muchas características de las células tiroideas normales (31).
- Hipertiroidismo causado por TSH: Puede tener su origen en causas tumorales, como un adenoma en la glándula pituitaria que produce TSH, o en causas no tumorales, como mutaciones en el receptor nuclear de la T3 o mutaciones que activan el receptor de la TSH (28).

3.3. PATOGENIA

Desde la perspectiva de Charcot en 1856 de considerarlo como una neurosis hasta Moebius, quien destacó la importancia de tratar el bocio asociado, el gran interrogante en la patogénesis del hipertiroidismo, ha sido el origen de la producción excesiva de la glándula tiroidea. El descubrimiento de Baumann en 1895 sobre el papel del yodo en la glándula tiroidea impulsó la idea de que el trastorno se relacionaba principalmente con el metabolismo de este elemento. Se sugirió un posible mecanismo relacionado con el sistema nervioso simpático, junto con la influencia de la pituitaria y experimentos que demostraron la aparición de exoftalmos e hipertiroidismo en ratas tras el uso de extractos de pituitaria, lo que impulsó la teoría del hiperpituitarismo como base del trastorno (27).

Una particularidad notable es la incapacidad de reducir la actividad excesiva de la glándula incluso con altas dosis de tiroxina o triyodotironina, a diferencia de una glándula tiroidea normal. Esta particularidad, reconocida por algunos autores (18), indica que la causa podría estar en la propia glándula tiroidea y no en la

secreción de la hormona estimulante por parte de la pituitaria. Aunque esta característica no siempre está relacionada con niveles elevados de hormonas tiroideas circulantes, generalmente lo está. En los casos en que no lo está, la glándula produce en exceso un pequeño conjunto de hormonas debido a antecedentes de cirugía o tiroiditis por diversas causas (27).

Los estudios sobre la secreción tiroidea en la condición tirotóxica han empleado técnicas cromatográficas después de la administración de yodo radiactivo habiéndose revelado, de esta manera, un exceso de hormonas como la triyodotironina y tiroxina en estos pacientes. Investigaciones previas sobre la liberación de adrenalina, tras la administración de hormonas tiroideas, han demostrado que fenómenos como la actividad simpática excesiva son producidos por el hipertiroidismo, no siendo este último su causa (27).

El mecanismo del hipertiroidismo se abordó a través de estudios sobre la actividad estimulante de la tiroides en sueros de pacientes tirotóxicos. Esta actividad fue más pronunciada en pacientes con exoftalmos e hipertiroidismo. En 1956, Adams observó por primera vez que la actividad del plasma de pacientes con esta condición difería de la TSH normal. McKenzie (1965), por su parte, confirmó estos hallazgos en estudios realizados en ratones, mostrando una vida media significativamente mayor para la actividad estimulante del suero tirotóxico en comparación con la TSH. También se evidenció que este suero afectaba directamente la tiroides, lo que llevó a su denominación como "estimulador tiroideo de acción prolongada" (27).

Los estudios inmunológicos han resaltado las diferencias entre la TSH y el LATS (estimulador del tiroides de acción prolongada) mediante el uso de antisueros específicos. Se ha determinado que la actividad biológica de LATS reside en la molécula de la gammaglobulina, especialmente en el fragmento de menor peso molecular. Este fragmento ha demostrado tener capacidad de unión a otros anticuerpos y, al ser una gammaglobulina, podría ser una respuesta a un estímulo antigénico (27).

LATS se considera un anticuerpo IgG estimulante del receptor de TSH, conocido actualmente como TSI (inmunoglobulina estimulante de la tiroides) (32) que, al comportarse de manera similar a la TSH, ocasiona una activación continua de la glándula tiroidea, generando una sobreproducción de tiroxina (33).

El avance en comprender cómo la TSH influye en las células tiroideas, incluyendo el hallazgo de su receptor (TSH-R) y su función molecular, ha aportado claridad a la raíz de los tipos de hipertiroidismo. La TSH desencadena una serie de procesos metabólicos en la célula tiroidea, impulsando la producción (como el transporte y oxidación del yodo, así como la síntesis de tiroglobulina y hormonas tiroideas) y la liberación de estas hormonas (mediante la endocitosis y proteólisis de la tiroglobulina) (33).

Desde 1971, se ha evidenciado que la TSH estimula la actividad tiroidea al activar la adenilciclase, incrementando los niveles de adenosin-monofosfato cíclico (AMPC) (34). Además, se ha observado su influencia en la división celular, con la intervención de elementos adicionales como la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) (35). Este proceso impulsado por la TSH

involucra una secuencia de pasos: la unión de la TSH a su receptor específico en la célula tiroidea, desencadenando una serie de activaciones enzimáticas que impactan en la producción y liberación de hormonas tiroideas. El receptor TSH-R es crucial en enfermedades autoinmunitarias, neoplasias tiroideas y mutaciones genéticas relacionadas con el hipertiroidismo. La unión del TSH-R activa proteínas G, permitiendo la transmisión de señales hormonales al interior celular, que promueven la producción de hormonas tiroideas y la proliferación celular (36,37).

La autonomía funcional tiroidea describe la activación autónoma del sistema AMPc, estimulando todas las funciones tiroideas y el desarrollo celular. En trastornos como Graves-Basedow, los anticuerpos que estimulan la glándula tiroidea desencadenan este proceso. Además, mutaciones en el gen del receptor de la TSH o de la proteína Gs también pueden iniciar esta activación autónoma. Estos cambios genéticos han demostrado activar el receptor independientemente de la TSH, mostrando una autonomía funcional. Se han planteado hipótesis sobre mutaciones que podrían afectar otros aspectos de la cadena metabólica interna y mutaciones que desactivan esta cadena, generando nódulos tiroideos inactivos o resistencia al hipotiroidismo ante la TSH (33).

Los adenomas tiroideos tóxicos, con un origen celular específico, pueden vincularse a mutaciones genéticas que alteran el control regulador de la TSH, similar a lo observado en otros tipos de tumores. Se han detectado estas mutaciones en el gen del TSH-R y en la subunidad de la proteína Gs (subgrupo de la proteína G que interviene en los mecanismos de estimulación de la secreción hormonal), mayormente somáticas y heterocigóticas, que activan autónomamente la cascada metabólica celular (33).

El bocio multinodular hiperfuncionante se ha asociado con mutaciones en el TSH-R. La presencia de estas mutaciones en nódulos hiperfuncionantes, junto con la falta de yodo, sugiere una relación que podría influir en la estimulación prolongada de las células y la aparición de estas mutaciones. Esto demuestra que la activación autónoma del receptor de TSH, inducida por mutaciones, tiene un rol clave en la formación de nódulos tóxicos, aun en ausencia de mecanismos autoinmunitarios (33).

En el hipertiroidismo familiar no autoinmunitario, se han identificado mutaciones en el gen del TSH-R que muestran una diversidad en la edad de inicio y en la severidad del trastorno, lo que sugiere una herencia dominante. Estas mutaciones pueden manifestarse desde el nacimiento hasta la edad adulta, con diferentes expresiones clínicas. A pesar de la ausencia de indicios autoinmunitarios, se han observado manifestaciones como protrusión ocular, añadiendo complejidad a estos casos (33).

Últimamente, se ha relacionado la aparición de mutaciones en las proteínas G asociadas a receptores con la activación autónoma de las células, mostrando su relevancia en enfermedades hereditarias. Estas mutaciones se han detectado en el gen de la proteína Gs tanto en adenomas hipofisarios secretores de GH como en algunos casos de adenomas tiroideos tóxicos. Este hallazgo ha evidenciado mutaciones tanto en el TSH-R como en la proteína Gs y resalta su independencia en el desarrollo de estos tumores hiperfuncionantes (33).

3.4. CLÍNICA

El hipertiroidismo exhibe gran diversidad en su expresión clínica, desde una condición asintomática hasta la emergencia conocida como “*tormenta tiroidea*” (29). El hipertiroidismo se define como un estado hipermetabólico que se asocia con una mayor actividad beta-adrenérgica, ya que los niveles elevados de la hormona tiroidea impactan en la respuesta de las catecolaminas, interfiriendo con los receptores beta-adrenérgicos ubicados en la membrana celular (23,29).

A pesar de que los síntomas se superponen entre todas las causas de tirotoxicosis, la enfermedad de Graves, siendo la más prevalente, se distingue por la presencia de oftalmopatía tiroidea y dermatopatía infiltrativa (conocida como mixedema pretibial) (28) (Figura 4). El hipertiroidismo subclínico, si se presenta, suele caracterizarse por síntomas difusos y poco específicos (38).



Figura 4. Mixedema pretibial.

Edema mucinoso producido por acúmulo de mucopolisacáridos en los tejidos subcutáneos que provoca un edema que no deja fóvea. (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Myxedema.jpg> . This file is licensed under the Creative Commons Attribution 2.0 Generic license)

Las manifestaciones clínicas afectan a los siguientes órganos y sistemas (Figura 5):

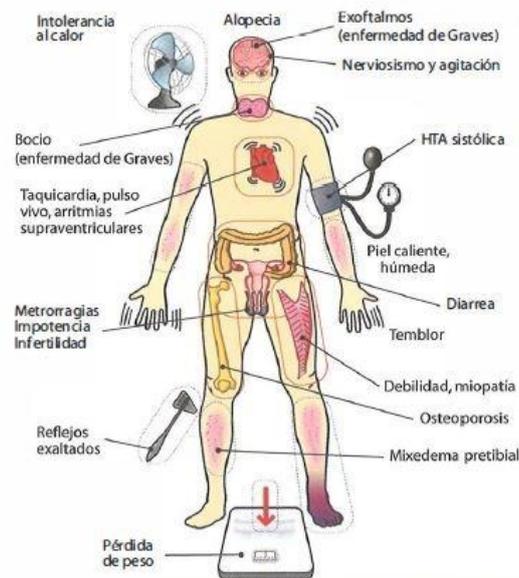


Figura 5. Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo.

(<https://quizlet.com/118382812/endocrino-enfermedades-de-tiroides-flash-cards/?funnelUUID=87a4b053-d2ab-4b3e-a39e-f739e7c7d2eb>)

- **Piel y faneras:** El hipertiroidismo desencadena aumento de temperatura de la piel, diaforesis y sensibilidad al calor (23). Puede generar pérdida capilar, uñas frágiles con separación del lecho ungueal (uñas de Plummer) (28,29) y una pigmentación irregular o generalizada (29).
- **Impacto cardiovascular:** Se observa taquicardia, reducción de la resistencia vascular periférica y elevación de la presión arterial. La fibrilación auricular se encuentra en el 10-20% de los pacientes, especialmente en los ancianos. En casos severos, puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva (23,25,28,29,31).
- **Endocrino-metabólico:** El aumento del metabolismo basal causa pérdida de peso y un incremento del apetito. Los pacientes pueden perder hasta el 15% de su peso previo. Además, hay una reducción en los niveles de colesterol y posiblemente cambios en el metabolismo de la glucosa, resultando en intolerancia a la misma (23,25,28).
- **Respiratorio:** Se manifiesta dificultad respiratoria (disnea y ortopnea) debido al aumento del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, junto con debilidad muscular. Los bocios extensos pueden ejercer presión sobre la tráquea y comprimirla (23,25,28,29).
- **Digestivo:** Se acelera el tránsito digestivo, lo que puede ocasionar un aumento en la frecuencia de deposiciones y desencadenar problemas de absorción. Los episodios de vómitos o dolor abdominal son poco frecuentes. Las enzimas hepáticas como transaminasas y fosfatasa alcalina pueden sufrir cambios, y en casos poco comunes, puede presentarse colestasis (28).
- **Afecciones oculares:** Se evidencia retracción palpebral y en la enfermedad de Graves, proptosis (exoftalmos) (Figura 6), dolor ocular, y posiblemente diplopía por alteración de los músculos extrínsecos del globo ocular. Los síntomas incluyen aumento del lagrimeo, dificultad para cerrar los ojos al dormir, fotofobia y sensación de cuerpo extraño en los ojos (28,29).



Figura 6. Proptosis y retracción palpebral.

Producido por la oftalmopatía infiltrativa de la grasa, músculos y glándulas lagrimales, desencadenados por hipertiroidismo y característicos de la enfermedad de Graves.
 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Proptosis_and_lid_retraction_from_Graves%27_Disease.jpg Jonathan Trobe, M.D. - University of Michigan Kellogg Eye Center, CC BY 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>>, via Wikimedia Commons)

- **Impacto hematológico:** Puede provocar anemia normocítica normocrómica y aumenta el riesgo de coagulación sanguínea (28).

- **Óseo:** Se incrementa la pérdida de tejido óseo, lo que reduce la densidad y aumenta la vulnerabilidad a la osteoporosis y fracturas. Desde un punto de vista analítico, se refleja en un incremento de fosfatasa alcalina, osteocalcina y un exceso de calcio en sangre con eliminación excesiva de calcio en la orina (28).
- **Sistema urinario:** La poliuria y nicturia son habituales, y los niños pueden presentar enuresis (28).
- **Impacto en la fertilidad:** En mujeres puede alterar el ciclo menstrual y en hombres disminuir los niveles de testosterona y afectar la producción de espermatozoides, a veces acompañado de ginecomastia y disminución del deseo sexual (23,28).
- **Examen físico:** Podemos encontrar fiebre, deshidratación debido a pérdidas gastrointestinales y sudoración excesiva y bocio (23,25) (Figura 7).



Figura 7. Bocio con gran nódulo palpable pretraqueal.

Se trata de uno de los hallazgos del examen físico en el hipertiroidismo.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Struma_001.jpg DraHreg01, CC BY-SA 3.0, vía Wikimedia Commons)

- **Neurológico:** Incluyen debilidad muscular proximal, especialmente en las extremidades inferiores y el tronco (31), reflejos periféricos vigorosos con rápida relajación (29) y temblor distal (28).
- **Aspectos psiquiátricos:** El hipertiroidismo puede inducir cambios de comportamiento como ansiedad, irritabilidad, depresión, agitación, problemas de concentración, desorientación, problemas de memoria e insomnio (23,28,29).

En el caso de niños y adolescentes, el hipertiroidismo tiene un impacto específico al acelerar la velocidad de crecimiento y anticipar la maduración epifisaria (28).

Las complicaciones vinculadas al hipertiroidismo muestran variabilidad según la edad, sexo, condiciones médicas previas, duración y origen de la afección. En individuos de mayor edad, los síntomas pueden ser menos evidentes, pero el riesgo de problemas cardiovasculares es más pronunciado. La probabilidad de padecer fibrilación auricular es tres veces mayor en personas con hipertiroidismo que en adultos mayores de 60 años con una glándula tiroides sana. Esta condición también aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y mortalidad, siendo esta última mayormente asociada a problemas cardíacos (25).

Dada la amplitud de impactos de la hormona tiroidea en diversos órganos y sistemas, los signos clínicos pueden ser heterogéneos y complicados de identificar sin la realización de pruebas de laboratorio (23).

3.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipertiroidismo generalmente es directo, evidenciado por niveles elevados de hormonas tiroideas y una hormona estimulante de la tiroides (TSH) baja en la mayoría de los casos (38).

El hipertiroidismo, ocasionado por un exceso de hormonas tiroideas debido a una glándula tiroides excesivamente activa, y la tirotoxicosis, que refleja el exceso general de hormona tiroidea (38), deben ser diagnosticados tempranamente para prevenir complicaciones cardíacas a largo plazo. Identificar con precisión la causa subyacente es esencial para elegir el tratamiento más adecuado, dado que cada causa requiere enfoques terapéuticos específicos (24).

El hipertiroidismo se diagnostica en tres etapas: la identificación de los signos y síntomas, la confirmación a través de pruebas de laboratorio y la determinación de la causa subyacente (28).

3.5.1. HISTORIA CLÍNICA

A los pacientes con indicios clínicos de hipertiroidismo se les debe llevar a cabo una historia clínica completa y un examen físico detallado, que incluya la medición de la frecuencia cardíaca y respiratoria, la presión arterial y el peso. Durante la evaluación de la glándula tiroides mediante palpación, se debe examinar la presencia de agrandamientos, la textura de la glándula y la simetría, así como la existencia de áreas nodulares. Es crucial llevar a cabo una observación minuciosa de los ojos, la piel y realizar una auscultación del sistema cardiorrespiratorio (28).

3.5.2. CONFIRMACIÓN ANALÍTICA

En primer lugar, se realizan unos análisis generales que incluyen hemoglobina, hematocrito, glucemia y evaluaciones de enzimas como transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa (39). Tener hiperglucemia, hipercalcemia, anomalías de la función hepática, cortisol sérico bajo, leucocitosis o hipopotasemia es indicativo de hipertiroidismo (23).

Por otro lado, los estudios hormonales incluyen la medición de T3 total, T3 libre, T4 total, T4 libre y TSH, así como el índice T3 total-T4 total, que es rentable para determinar la causa subyacente del hipertiroidismo. Si es >20 orienta hacia la enfermedad de Graves y si es <20 hacia tiroiditis y bocio nodular tóxico (27,39). El proceso inicial para detectar el hipertiroidismo comienza evaluando la hormona estimulante de la tiroides (TSH), esencial para el diagnóstico. Si se encuentra disminuida, se analizan los niveles de T4 libre y T3 total o libre (28).

El diagnóstico de hipertiroidismo se apoya en la sensibilidad y especificidad de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) como punto de partida. La preferencia por utilizar la TSH como prueba inicial en las enfermedades tiroideas se justifica por la relación logarítmica inversamente proporcional entre la T4 libre

y la TSH: pequeñas variaciones en la T4 libre provocan grandes cambios en los niveles sanguíneos de TSH cuando el eje pituitario-tiroideo está funcionando correctamente. Cuando la TSH está baja o suprimida junto con niveles elevados de T4 y, en ocasiones, de T3, confirma la presencia de hipertiroidismo manifiesto. En formas más leves, la T4 puede estar en el rango normal mientras que la T3 está alta, lo que se denomina "tirotoxicosis T3", común en las primeras etapas de la enfermedad de Graves (40).

Los laboratorios emplean métodos automatizados de inmunoensayos para medir las hormonas tiroideas (40). Las anomalías en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas también pueden simular la tirotoxicosis, mostrando T4 total elevada, T3 normal o alta y TSH normal (23). Estas junto a otras condiciones que alteran las concentraciones sanguíneas de las hormonas, han provocado que las pruebas que analizan las fracciones libres sean más relevantes que las mediciones de fracciones totales (40).

A pesar de los progresos, los inmunoensayos competitivos utilizados en las pruebas de función tiroidea pueden ser susceptibles a diversas interferencias analíticas, lo que puede resultar en diagnósticos incorrectos y tratamientos innecesarios si no se identifican a tiempo. Esta situación resalta la importancia de identificar y abordar estas interferencias para lograr una interpretación precisa de los resultados en las pruebas de función tiroidea (40). Durante la confirmación mediante análisis, se deben considerar distintos escenarios que presentan bajos niveles de TSH ya que podrían afectar el diagnóstico (28):

- Hipotiroidismo central: presenta TSH baja y niveles normales/bajos de T4 y T3 periféricos.
- Síndrome del eutiroido enfermo: con una enfermedad no tiroidea, la TSH puede ser baja, manteniendo el T4 dentro de lo normal/bajo y el T3 muy bajo.
- Recuperación de un hipertiroidismo previo: la TSH puede demorar semanas en normalizarse, pero los niveles de T3 y T4 son normales.
- Embarazo: en el primer trimestre la TSH suele disminuir de manera fisiológica.
- Tratamiento con biotina: puede afectar los resultados de TSH y T4/T3 en los análisis de laboratorio.
- Tratamiento con glucocorticoides o dopamina: puede reducir ligeramente los niveles de TSH, común en entornos de cuidados intensivos; los niveles de T4 y T3 permanecen estables y la normalización de TSH ocurre tras la suspensión de estos fármacos (29).

Además, se realizan pruebas dinámicas cuando hay incertidumbre en el diagnóstico (39):

- La estimulación con TRH examina la respuesta de la TSH y se recomienda en pacientes con valores en los límites altos de T3 y T4. En el hipertiroidismo no se observa un aumento en la respuesta de la TSH.
- La prueba de inhibición con T3 evalúa la absorción de yodo durante 24 horas y no muestra reducción si hay hipertiroidismo. No obstante, estas

pruebas podrían no ser requeridas si se dispone de métodos sensibles para medir la TSH.

3.5.3. DETERMINACIÓN ETIOLÓGICA

En individuos con bocio simétrico, hipertiroidismo y oftalmopatía recientes, es presumible que padezcan la enfermedad de Graves, lo que podría permitir iniciar el tratamiento sin requerir más pruebas. En situaciones donde el diagnóstico no es claro, se pueden realizar exámenes adicionales como la determinación de anticuerpos antitiroideos, gammagrafía tiroidea o ecografía Doppler. La selección de la prueba inicial dependerá de factores como el coste, la disponibilidad y la experiencia del propio centro (28).

En primer lugar, las inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (TSI), también denominadas TRAb (anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina) resultan útiles, disminuyen los gastos y proporcionan un diagnóstico más rápido en comparación con la gammagrafía. Las recomendaciones más recientes de las asociaciones estadounidense y europea de tiroides subrayan la importancia de detectar estos autoanticuerpos para el diagnóstico de la enfermedad de Graves, ya que su presencia positiva la confirma y facilita el seguimiento durante el tratamiento (28,40). Son valiosos para discernir dicha enfermedad de otras causas de hipertiroidismo en pacientes sin signos evidentes de la enfermedad y que no pueden realizar otras pruebas, como la captación de yodo radiactivo (29).

Los ensayos de unión se consideran la opción principal para medir estos autoanticuerpos, mostrando una sensibilidad y especificidad altas (97,4% y 99,2%, respectivamente). Estos ensayos se llevan a cabo en laboratorios clínicos con sistemas automatizados, junto con otras pruebas de función tiroidea (40).

En segundo lugar, se sugiere realizar gammagrafía cuando hay sospecha clínica de adenoma tóxico o bocio multinodular. La captación de yodo radiactivo varía según su causa: en el adenoma, se detecta una captación puntual, mientras que en el bocio multinodular se ven áreas con diferentes niveles de captación. La enfermedad de Graves se caracteriza por una captación difusa y uniforme (23,28,29). En algunas situaciones, tanto la enfermedad de Graves como un bocio multinodular no tóxico pueden coexistir, lo que se refleja en la gammagrafía con una captación variada y la presencia de anticuerpos TSI positivos. Si la captación es reducida o no está presente, sugiere inflamación y tiroiditis destructiva (28).

Es importante considerar que estos resultados pueden verse alterados por estudios recientes con contraste yodado, el uso de amiodarona en los últimos 12 meses o tratamientos prolongados con ciertos medicamentos como tionamidas y levotiroxina (39).

En tercer lugar, la ecografía Doppler. Es útil y segura en situaciones donde no es factible realizar una gammagrafía (como durante el embarazo o la lactancia) y permite distinguir la actividad tiroidea en la enfermedad de Graves (aumento del flujo sanguíneo) de la tiroiditis destructiva (ausencia de flujo) (28). Proporciona detalles diagnósticos sobre el crecimiento generalizado, el incremento de la

irrigación sanguínea y la presencia de minúsculas lesiones hipoeoicas que señalan inflamación (39).

La ecografía de la glándula tiroidea y la captación de yodo radiactivo presentan una alta sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad de Graves (95,2% y 97,4%, respectivamente). La ecografía es segura al no emplear radiación, además detecta nódulos tiroideos con mayor precisión y es más asequible que la captación de yodo (25).

Por último, se puede recurrir a la radiografía de tórax para detectar insuficiencia cardíaca congestiva o infecciones pulmonares, problemas comúnmente vinculados con la progresión hacia la *tormenta tiroidea* o el electrocardiograma (ECG) que permite diagnosticar taquicardia sinusal, fibrilación auricular y bloqueo cardíaco completo (23).

Además de enfocarse en el diagnóstico de la enfermedad de Graves, es esencial considerar otros efectos relevantes del hipertiroidismo. Se sugiere realizar una densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo de osteoporosis, como antecedentes familiares. También se recomienda una tomografía sin contraste del cuello y la parte superior del mediastino en caso de presentar un bocio considerable o síntomas de compresión o crecimiento hacia el área torácica (29).

3.5.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo, es crucial distinguirlo de una variedad de condiciones con síntomas superpuestos. Estas incluyen desde enfermedades mentales como los trastornos de pánico, ansiedad o el síndrome de Münchhausen, toxicidades anticolinérgica o simpaticomimética y enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. También debe incluirse la insuficiencia cardíaca, el shock séptico y síndromes de abstinencia (23).

3.6. TRATAMIENTO

En el tratamiento del hipertiroidismo, la selección de la terapia se sustenta en múltiples factores, incluyendo el diagnóstico primordial, la severidad de la condición, la existencia de contraindicaciones y las preferencias individuales de los pacientes (29). Se han identificado tres enfoques principales: (i) tratamiento con fármacos antitiroideos, (ii) terapia con yodo radiactivo y (iii) procedimientos quirúrgicos, siendo los métodos tradicionales para tratar las variantes más comunes de esta patología (38).

Para la enfermedad de Graves, las tres opciones terapéuticas mencionadas demuestran eficacia, aunque el yodo radiactivo o la cirugía suelen ser preferibles para pacientes con adenoma tóxico o bocio multinodular tóxico, debido a la menor probabilidad de remisión en estos casos. En el contexto del bocio nodular tóxico, los fármacos antitiroideos suelen emplearse temporalmente para restablecer la función tiroidea normal previo a la terapia definitiva como la intervención quirúrgica o la ablación con yodo radiactivo. No obstante, su uso a largo plazo es infrecuente, reservándose para situaciones específicas en las que

las otras opciones terapéuticas están contraindicadas o cuando el paciente tiene una expectativa de vida limitada (25).

3.6.1. TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico del hipertiroidismo tiene una serie de objetivos, como la reducción de los efectos periféricos, el control de la producción y liberación hormonal, además de prevenir la conversión excesiva de hormona tiroidea (23).

El tratamiento mediante fármacos antitiroideos como las tionamidas, tales como propiltiouracilo, tiamazol (o metimazol) y carbimazol, se recomiendan como primera opción (23,39). Su mecanismo se centra en reducir la producción y la actividad de las hormonas tiroideas. Estos medicamentos son dirigidos a la glándula tiroides, donde bloquean la oxidación y organificación del yoduro, impidiendo la síntesis de T4 y T3 al inhibir la acción de la peroxidasa tiroidea y el acoplamiento de las yodotirosinas. En dosis altas, el propiltiouracilo también reduce la conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos al bloquear la desyodasa del anillo externo de T4 (23,25,41). Pueden administrarse a través de vía oral o sonda nasogástrica (23).

Pueden utilizarse como tratamiento prolongado o como transición hacia la ablación con I-131 o tiroidectomía, buscando restablecer la función tiroidea y evitar el agravamiento del hipertiroidismo tras la ablación con I-131, o mitigar los riesgos quirúrgicos ligados a un hipertiroidismo descontrolado (29).

Las pautas de la ATA (American Thyroid Association) y AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) respaldan el uso preferencial del metimazol en la enfermedad de Graves, a excepción del primer trimestre de embarazo, ya que se asocia con malformaciones congénitas raras o en casos de reacciones adversas. El metimazol ofrece ventajas en términos de eficacia, vida media prolongada, coste y efectos secundarios menores, especialmente tras reportes de daño hepático relacionado con el propiltiouracilo, lo que ha cuestionado su uso como tratamiento primario (25,29,41).

Para evaluar su eficacia, se sugiere administrar la dosis mínima efectiva durante un tiempo mínimo de 12 semanas (39). La dosis inicial de estos fármacos se determina según la severidad del hipertiroidismo y las dimensiones de la glándula tiroides. La función tiroidea se monitorea a las 4-6 semanas tras iniciar el tratamiento y luego cada 2-3 meses, aunque normalmente es cada 4 meses, una vez que el paciente alcanza el equilibrio hormonal. La TSH puede permanecer baja durante meses, por lo que es necesario evaluar las concentraciones séricas de T4 y T3 para verificar la efectividad del tratamiento (23,25). Si el paciente muestra normalidad clínica y en los análisis después de un año, y no se detectan anticuerpos tiroideos, se puede suspender el tratamiento (41).

No obstante, el tratamiento con fármacos antitiroideos puede desencadenar una alta tasa de recaídas tras su suspensión, siendo más frecuentes en el primer año y especialmente en los primeros seis meses después de interrumpir el tratamiento, por lo que debe realizarse un seguimiento trimestral durante el primer año y, a continuación, anualmente (24,25). La evaluación de TRAb al finalizar el tratamiento puede prever la posibilidad de recaída, sobre todo si los

niveles son elevados (23,25). En caso de recaída, suele considerarse radioyodo o cirugía, aunque también se puede retomar el tratamiento con medicamentos antitiroideos (41). En el caso de niños con enfermedad de Graves, los fármacos antitiroideos no suelen lograr la remisión, pero aquellos que logran la remisión rara vez experimentan recaídas (23).

Los fármacos antitiroideos (ATD) presentan efectos adversos, acerca de los cuales se debe informar al paciente para que suspenda el fármaco y acuda al médico. Entre ellos podemos encontrar ictericia, acolia, orina más oscura, dolor en las articulaciones, malestar abdominal, sensación de náuseas, episodios de vómitos, fiebre o dolor de garganta (29,39).

Antes de iniciar el tratamiento y según las recomendaciones de la ATA/AACE se aconseja realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática (25,39), aunque desaconsejan seguimiento salvo que los pacientes manifiesten síntomas de disfunción hepática (42).

Los efectos adversos se pueden dividir en dos categorías: menores y significativos. Los menores, que afectan aproximadamente al 5% de los pacientes, incluyen prurito, molestias articulares y gastrointestinales. Para las reacciones cutáneas leves, es posible considerar la adición de un antihistamínico o el cambio a otro ATD (25).

Entre los efectos secundarios significativos, la agranulocitosis es uno de los más importantes y raros. Esta condición, marcada por un recuento absoluto bajo de granulocitos, menor a 500 células/mm³, puede resultar potencialmente mortal y se manifiesta con fiebre, dolor de garganta u otros síntomas menos habituales, como escalofríos, diarrea y mialgia (43). Su incidencia anual se estima entre el 0,1% y el 0,3%, manifestándose comúnmente en los primeros 90 días de tratamiento. Ante estos síntomas, se requiere un conteo de glóbulos blancos con diferencial y la suspensión del ATD si el recuento es inferior a 1000 células/mm³ (44).

Además, puede ser necesario un tratamiento con antibióticos y factores estimulantes de colonias de glóbulos blancos para acelerar la recuperación de la agranulocitosis y sus infecciones relacionadas. En estos casos, se desaconseja cambiar a otro ATD debido a la posibilidad de reacciones cruzadas entre metimazol y propiltiouracilo (25).

La hepatotoxicidad es otro efecto secundario importante, ocurriendo en alrededor del 0,1% al 0,2% de los pacientes. Suele desarrollarse en los primeros tres meses tras el tratamiento, manifestándose principalmente como hepatitis. La insuficiencia hepática aguda es una complicación rara, asociada habitualmente con propiltiouracilo y en ocasiones puede llegar a necesitar un trasplante hepático. Otros efectos secundarios raros incluyen anemia aplásica, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, colestasis y vasculitis (25), esta última relacionada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y más habitual en pacientes bajo tratamiento con propiltiouracilo que metimazol. Los síntomas pueden variar desde fiebre y artralgia hasta complicaciones orgánicas, fundamentalmente renales y pulmonares (45).

Por otro lado, los bloqueantes beta-adrenérgicos son un tratamiento complementario que se emplean para atenuar los síntomas adrenérgicos vinculados al hipertiroidismo limitando la transformación de T4 a T3 y mejorando los indicadores del hipertiroidismo (23). Los betabloqueantes se emplean para mitigar los síntomas como la taquicardia, el nerviosismo y la intolerancia al calor, disminuyendo la actividad simpática y regulando la producción excesiva de hormona tiroidea (23,38,41).

El propranolol figura como el agente más investigado en este contexto, si bien otros fármacos podrían generar efectos semejantes. Destacan por brindar un alivio rápido, a menudo en los primeros 10 minutos tras su administración (23,41).

En cuanto al bloqueo de la liberación de hormonas tiroideas, se utilizan los yoduros y el litio, actuando de forma directa sobre la glándula tiroidea. En contraste, las tionamidas inhiben la producción de nueva hormona tiroidea (23). Interfieren en la conversión de T4 a T3 y reducen la liberación de hormonas (41). El litio se reserva como una opción secundaria debido a las complicaciones para ajustar la dosis y su reducido rango terapéutico (23), ya que en ocasiones puede producir aumentos paradójicos en la liberación de hormonas con su uso prolongado (41). Estos tratamientos deben administrarse al menos una hora tras la dosis de propiltiouracilo para bloquear la formación de hormonas tiroideas y prevenir el agravamiento de los síntomas. Las formulaciones de yoduro pueden provocar reacciones similares a la enfermedad del suero. Entre estas opciones se encuentran el yoduro de potasio saturado, el ácido iopanoico y la solución de Lugol (23).

Además, se emplean antes de cirugías de emergencia no relacionadas con la tiroidea, cuando los betabloqueantes no controlan el hipertiroidismo y para reducir la vascularización de la glándula previo a la cirugía por enfermedad de Graves (41).

3.6.2. TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO

Cabe destacar la terapia utilizando yodo radiactivo, que se emplea como primera opción en situaciones donde el tratamiento médico o procedimientos quirúrgicos no pueden ser aplicados o han resultado ineficaces. Previo a su administración, se suspende la terapia antitiroidea de 3 a 5 días, siendo retomada entre 3 y 7 días después. Se lleva a cabo un seguimiento clínico y hormonal cada tres meses, considerando una segunda dosis de yodo radiactivo si no hay respuesta después de los primeros 6 meses (39). El yodo no radiactivo previene que el transportador de yoduro absorba el yodo radiactivo, por tanto, es necesario evitar la interacción con cantidades considerables de yodo no radiactivo (como el contraste yodado o la amiodarona) durante los tres meses anteriores a la ablación (29).

Ante la aparición de hipotiroidismo, se recomienda iniciar el reemplazo con levotiroxina (25).

La determinación de la dosis de yodo radiactivo ha generado amplias discusiones. Una dosis concreta, basada en el tamaño estimado y la absorción de la glándula, puede implicar una menor cantidad del yodo, disminuyendo así

la posibilidad de hipotiroidismo, aunque esto podría aumentar la tasa de recurrencia. Por otro lado, las dosis más elevadas en la terapia ablativa aumentan las posibilidades de éxito del tratamiento y permiten detectar y tratar el hipotiroidismo temprano con vigilancia cercana. Estudios han indicado que, independientemente de la cantidad de yodo radiactivo administrada, la probabilidad futura de hipotiroidismo es semejante (41).

Se suele preferir el esquema de dosis altas en personas mayores, individuos con afecciones cardíacas y aquellos que requieren un control rápido del hipertiroidismo para prevenir complicaciones. Los pacientes con bocio nodular tóxico o adenomas tóxicos suelen ser menos sensibles a la radioterapia, y generalmente requieren dosis más elevadas para alcanzar la remisión. Además, tienen una incidencia menor de hipotiroidismo posterior, dado que los nódulos tóxicos han inhibido el funcionamiento del resto de la glándula, protegiéndola de las consecuencias del yodo radiactivo (41).

Este método es seguro y eficaz para tratar la enfermedad de Graves, adenomas tóxicos y bocios multinodulares tóxicos. No obstante, existen contraindicaciones absolutas, tales como el embarazo, la lactancia, la planificación de un embarazo o la incapacidad de cumplir con las medidas de seguridad radiológica. Cuando se presentan nódulos tiroideos con sospecha o diagnóstico de cáncer, se da preferencia a la cirugía en lugar del tratamiento con yodo radiactivo (25,29).

El uso de yodo radiactivo puede desencadenar o agravar la orbitopatía de Graves, siendo una contraindicación relativa, especialmente en casos moderados o graves. Para casos leves, se sugiere su aplicación seguida de corticosteroides. En pacientes con orbitopatía inactiva, pero con factores de riesgo, la administración de yodo radiactivo con o sin corticosteroides depende de la evaluación clínica y del riesgo individual. Factores como el tabaquismo, niveles elevados de T3 o TRAb y otros indicadores pueden influir en el riesgo de empeoramiento de la orbitopatía después de la terapia con yodo radiactivo (25,29).

La gestión de pacientes bajo terapia de yodo radiactivo puede variar según su edad y su estado de salud, especialmente si tienen patología cardiovascular o padecen tirotoxicosis grave. En estas situaciones puede ser necesario administrar previamente fármacos antitiroideos (ATD) antes del tratamiento con yodo radiactivo. Se ha evidenciado un aumento del riesgo de fracaso en el tratamiento tras el uso previo de ATD, aunque se reduce el riesgo de hipotiroidismo posterior a la administración de yodo radiactivo (25).

3.6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El abordaje quirúrgico se indica en casos de bocio voluminoso con manifestaciones de compresión, menor absorción de yodo, presencia de orbitopatía activa considerable, sospecha o confirmación de cáncer tiroideo, necesidad de tratar hiperparatiroidismo, compresión significativa del esófago o la tráquea, falta de respuesta al tratamiento médico, planes de embarazo cercanos o contraindicaciones para el tratamiento convencional (29,39). Se prefiere la tiroidectomía casi total o completa, ya que la tiroidectomía parcial conlleva un riesgo del 8% de reaparición a los 5 años. Si hay mejoría, se continúa

el tratamiento durante 18 meses y se evalúa. Si el paciente sigue con hipertiroidismo, se considera el I131 o cirugía (39).

La tiroidectomía es el enfoque más efectivo para el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves y se elige la tiroidectomía total por tener una tasa considerablemente mayor de éxito que la tiroidectomía parcial, sin diferencias significativas en complicaciones. Se evita en aquellos para quienes la cirugía no es la mejor opción, y aunque el embarazo se considera una contraindicación relativa, no siempre excluye la intervención quirúrgica (25).

El cuidado previo y el seguimiento tras la tiroidectomía son vitales para los pacientes sometidos a este procedimiento. Antes de la cirugía, se procura mantener a los pacientes en equilibrio tiroideo. Los tratamientos previos con ATD minimizan los riesgos y los β -bloqueantes controlan los síntomas del hipertiroidismo. En casos de enfermedad de Graves, a veces se evalúa el uso de yoduro inorgánico para disminuir la liberación de hormona tiroidea y la vascularización previa a la cirugía, minimizando la pérdida de sangre durante el procedimiento. Tras la operación, se inicia el tratamiento con levotiroxina y se monitorea la concentración de TSH. La suplementación con calcio y calcitriol se aplica según sea necesario, evaluando los niveles séricos de calcio después de la cirugía (25).

Las complicaciones quirúrgicas son poco comunes, afectando a una minoría, siendo la hipocalcemia la más habitual por el hipoparatiroidismo permanente y luego la lesión del nervio laríngeo recurrente (25).

3.7. SITUACIONES ESPECIALES DE HIPERTIROIDISMO

3.7.1. TORMENTA TIROIDEA

La tormenta tiroidea es un evento poco frecuente que afecta entre el 1% y el 5% de los pacientes hospitalizados por tirotoxicosis. Esta emergencia médica puede tener una tasa de mortalidad alta. La manifestación no está vinculada a los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas y se considera que puede deberse al incremento repentino de catecolaminas. Con frecuencia, se identifica la causa precipitante, siendo la suspensión del tratamiento con fármacos antitiroideos o las infecciones las causas principales, seguidos de enfermedades agudas, cirugías, traumatismos, estrés y el embarazo, así como otros medicamentos como la amiodarona o los antidepresivos tricíclicos (25,46).

Aunque la causa exacta de la tormenta tiroidea aún no se comprende por completo, su diagnóstico se fundamenta en la existencia de hipertiroidismo en pacientes con síntomas exacerbados y con riesgo de muerte. Los hallazgos más destacados son la fiebre elevada, taquicardia desproporcionada a dicha fiebre y alteración del estado mental, pudiendo llegar a presentar convulsiones y coma (46). Para esta evaluación, se recurre a una puntuación desarrollada por Burch y Wartofsky (47), modificada posteriormente por Akamizu y colaboradores (25).

El tratamiento de esta afección demanda un enfoque multidisciplinario, no debe aplazarse si se sospecha y puede ser necesario monitorización, administrar oxígeno e incluso intubación (23). La finalidad es reducir la producción y liberación de hormonas tiroideas, controlar sus niveles, manejar los efectos

periféricos y tratar la causa subyacente. Una vez que la función tiroidea mejora, lo cual suele producirse dentro de las primeras 24 horas, se ajusta gradualmente el tratamiento farmacológico (25).

3.7.2. EMBARAZO

El hipertiroidismo específico del embarazo suele aparecer principalmente en los primeros meses debido a la influencia de la gonadotropina coriónica humana beta placentaria (β -hCG), hormona que comparte similitudes estructurales con la TSH. Este tipo particular de hipertiroidismo puede derivar de la hiperémesis gravídica y menos frecuentemente de tumores gestacionales en el trofoblasto (29).

La gran cantidad de estrógenos en el embarazo o la administración de estos genera un aumento en una proteína llamada globulina fijadora de tiroxina, provocando un incremento en los niveles totales de T4 y T3, aunque los niveles de TSH y T4 libre se mantienen en límites normales. Estos resultados, a pesar de estar elevados, no indican la presencia de hipertiroidismo ni necesitan ser tratados (29).

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en mujeres embarazadas. Un estudio en Dinamarca identificó un riesgo más alto en el primer trimestre disminuyendo notablemente en el tercer trimestre. Además, se observó un pico de riesgo entre los 7 y 9 meses posteriores al parto (25).

Se aconseja evaluar la T4 libre en mujeres con niveles de TSH por debajo de 0,1 mUI/L, según las indicaciones de la ATA y la Endocrine Society. La medición de los anticuerpos tiroideos (TRAb) entre las semanas 20 y 24 de gestación resulta crucial para prevenir el hipertiroidismo en el feto o recién nacido, ya que estos anticuerpos pueden pasar a través de la placenta (25).

El tratamiento suele implicar el uso de medicamentos antitiroideos (ATD), principalmente propiltiouracilo en los primeros meses y luego metimazol en el segundo trimestre. Se ajusta la dosis de ATD según la función tiroidea, y se recomienda un seguimiento periódico durante el embarazo. Cuando no es viable utilizar ATD, la tiroidectomía puede ser una posibilidad. El tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado debido al riesgo que supone para el feto (25).

4. HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es una condición médica derivada de la escasa producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. A pesar de ser una condición frecuente y manejable, su gravedad radica en su potencial mortalidad en casos severos cuando no se trata eficazmente. Esta carencia hormonal puede desencadenar serios impactos en la salud si no se atiende, lo que subraya la importancia crucial del diagnóstico y tratamiento oportunos. Dada la diversidad de síntomas y la falta de especificidad, la evaluación se fundamenta principalmente en análisis bioquímicos (28,48,49).

4.1. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que alrededor del 5% de la población sufre de hipotiroidismo, con otro 5% sin diagnosticar, siendo el primario el más frecuente (50). El hipotiroidismo subclínico es bastante frecuente. Su presencia varía en diferentes grupos, con cifras entre el 4% y el 20% (28).

El hipotiroidismo es más común en mujeres, siendo su incidencia de 2 a 8 veces mayor que en hombres, y su prevalencia incrementa con la edad (50–52). El hipotiroidismo es bastante común en personas de edad avanzada. Afecta aproximadamente entre el 5% y el 20% de las mujeres y entre el 3% y el 8% de los hombres (53). Aspectos como la estatura baja al nacer y un índice de masa corporal bajo en la infancia se asocian con un mayor riesgo en el caso de las mujeres (54). El hipotiroidismo parece presentarse con más frecuencia en personas de origen étnico blanco en comparación con individuos afroamericanos o latinoamericanos (50).

A nivel global, la deficiencia de yodo es la principal razón detrás de los trastornos tiroideos, incluyendo el hipotiroidismo, aunque la enfermedad de Hashimoto prevalece en zonas con suficiente yodo (50). La presencia del hipotiroidismo primario está relacionada con la cantidad de yodo que se consume. En lugares donde se consume mucho o muy poco yodo, hay una mayor prevalencia de esta condición en comparación con regiones con niveles adecuados. Además, un aumento en los niveles de yodo puede incrementar la detección de anticuerpos tiroideos y, por consiguiente, el riesgo de padecer tiroiditis de Hashimoto (55). La adición de yodo a alimentos básicos ha reducido la carencia de yodo en ciertas áreas (51).

Algunos factores ambientales como la falta de vitamina D y selenio, distintos productos químicos tales como herbicidas, pesticidas y compuestos industriales pueden impactar la función tiroidea, causando una disminución en su actividad. Es curioso observar que tanto el tabaquismo como un consumo moderado de alcohol parecen estar relacionados con una reducción en el riesgo de cáncer de tiroides e hipotiroidismo (55).

El riesgo de padecer hipotiroidismo está vinculado a otros factores, como enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, enfermedad celíaca, atrofia gástrica autoinmune y varias afecciones endocrinas autoinmunes, además de ciertos síndromes como el de Down o Turner (49,56).

Hasta un tercio de los pacientes recibe un tratamiento inapropiado, lo que conlleva importantes implicaciones económicas, desequilibrios fisiológicos y metabólicos (50,56). Esto es especialmente relevante en situaciones de hipotiroidismo durante el embarazo o al nacer, así como en pacientes que padecen hipotiroidismo y otras afecciones, como la diabetes. Esta condición se asocia con una reducción en la calidad de vida y un incremento en la tasa de mortalidad (50).

4.2. ETIOLOGÍA

El hipotiroidismo es el trastorno más frecuente relacionado con deficiencias hormonales (57). El estudio genómico más amplio realizado hasta el momento

indicó que las 42 asociaciones genéticas significativas explicaron el 33% de la variabilidad en los niveles de TSH, evidenciando una influencia poligénica notable en este aspecto (55).

Se divide en dos tipos según cuándo se manifieste: congénito o adquirido (57). Por su grado de alteración hormonal se puede clasificar en primario (causado por incompetencia de la glándula y falta de hormona tiroidea), secundario (por deficiencia de TSH), terciario (debido a falta de la hormona liberadora de tirotrópina) y periférico (fuera de la glándula tiroidea) (49,52,57). El hipotiroidismo central, que produce una activación inadecuada de la glándula tiroidea debido a una baja señalización desde el hipotálamo o la hipófisis, incluye el secundario y el terciario. Estos junto con el hipotiroidismo periférico son poco comunes y representan menos del 1% de los individuos con esta condición (49). Además, se puede agrupar por su gravedad en grave o clínico, y leve o subclínico (57).

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por un aumento en la hormona tirotrópina (TSH) por encima de los niveles normales, manteniendo niveles normales de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) con o sin la aparición de síntomas clínicos. Esta condición se verifica siempre que la función tiroidea haya permanecido estable durante las semanas anteriores y no haya otras enfermedades que interfieran con el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Suele clasificarse en dos categorías: una con un ligero aumento de TSH (desde el límite superior del intervalo normal hasta 10 μ U/ml) y otra más significativa con TSH por encima de 10 μ U/ml. Los síntomas y las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares relacionadas con el hipotiroidismo subclínico están más presentes en el segundo grupo. Las causas suelen ser similares a las del hipotiroidismo en general, siendo las más frecuentes la tiroiditis crónica autoinmune y el hipotiroidismo después de cirugías (28).

El hipotiroidismo clínico se establece en condiciones semejantes al subclínico, aunque con la especificación de que la elevación de TSH está vinculada a una reducción en las hormonas tiroideas (28).

En cuanto a la alteración hormonal, podemos distinguir:

- **Hipotiroidismo primario**: es el responsable del 99% de los casos de función tiroidea reducida (28,58):
 - En zonas donde el yodo es suficiente, la tiroiditis autoinmune crónica, conocida como enfermedad de Hashimoto, prevalece como la causa principal del hipotiroidismo. Esta afección se identifica por la presencia de altos niveles de anticuerpos antitiroideos, especialmente los dirigidos contra la peroxidasa tiroidea (en el 95% de los casos) y los anti-tiroglobulina (60% de los casos) (49,57), aunque estos anticuerpos también se encuentran elevados en alrededor del 11% de la población en general (49). Puede manifestarse de dos formas: una con agrandamiento de la glándula tiroidea, conocida como tiroiditis de Hashimoto clásica con bocio, y otra sin aumento visible de la glándula, denominada tiroiditis crónica atrófica (28). La presencia significativa de tiroiditis de Hashimoto se asocia con el bocio micronodular (57). En pacientes con hipotiroidismo subclínico, medir estos anticuerpos puede prever la transición a una enfermedad clínicamente evidente.

Aunque no se comprende totalmente, se cree que factores genéticos y ambientales influyen en los mecanismos de la tiroiditis autoinmune (49): se han identificado factores genéticos, como los relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y el gen del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) (28) y una mayor similitud en gemelos monocigóticos comparados con los dicigóticos (51,53). Además, se han hallado anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en niños con enfermedad tiroidea autoinmune, y se ha establecido una asociación entre la infección aguda por parvovirus B19 y la tiroiditis de Hashimoto en niños (57). Además, se ha observado que los fumadores tienen niveles menores de estos anticuerpos que los no fumadores y la incidencia de la tiroiditis autoinmune se incrementa tras dejar de fumar (49,55). La respuesta autoinmune contra los antígenos de la glándula tiroidea parece estar impulsada por linfocitos Th1 o Th2, con predominio de los Th1. Este proceso desencadena una inflamación intensa que conduce a la destrucción de la glándula tiroidea, acompañada por una disminución en la actividad de los linfocitos reguladores. Se ha observado una relación inversa entre estos linfocitos reguladores y los linfocitos Th17, que tienden a aumentar. Estas células Th17 ejercen su efecto patógeno mediante la liberación de IL-17, IL-17F e IL-22, desencadenando la producción de quimiocinas y citocinas inflamatorias en las células del tejido tiroideo (58).

- El yodo es fundamental para la producción de las hormonas tiroideas. Si su presencia es insuficiente, pueden surgir problemas como bocio, formación de nódulos en la glándula tiroidea e hipotiroidismo. La manifestación más grave de esta carencia es el cretinismo, una limitación en el desarrollo físico y mental durante el embarazo y la infancia (49,51,55).
- Los casos de hipotiroidismo congénito se registran en 1 de cada 4.000 nacimientos, manifestándose en la etapa neonatal o desde el nacimiento, y pueden comprender: agenesia o desplazamiento anómalo de la glándula tiroidea, anomalías genéticas asociadas con TSH, su receptor, la peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina o la pendrina y transferencia a través de la placenta de anticuerpos que bloquean el receptor de TSH (48,59). También puede producirse dishormonogénesis tiroidea que conlleva dificultades en el transporte de yoduro, defectos en la yodación de la tiroglobulina, escasez de yodotirosina deshalogenasa, anomalías en la síntesis de tiroglobulina y la unión de yodotirosinas (48). Se han identificado múltiples cambios en genes como TSHR, FOXE1, NKX2-1, PAX8 y NKX2-5 que están asociados con irregularidades en la formación de la glándula tiroidea, mientras que alteraciones en genes como SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2, SLC6A4 y DHEAL1 se han vinculado con problemas en la producción hormonal (55).
- Existen causas de hipotiroidismo transitorio como algunos tratamientos con yodo. Un ejemplo es la amiodarona, que puede reducir la producción de hormonas tiroideas al sobrecargar este elemento, lo que inhibe la síntesis hormonal (efecto Wolff-Chaikoff). Cerca del 14% de los pacientes bajo tratamiento con amiodarona

padecen hipotiroidismo (54). El litio también induce hipotiroidismo al afectar la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, produciendo una tiroiditis silente que en primer lugar produce hipertiroidismo (54,58). En terapias contra distintos cánceres, como los inhibidores de la tirosina quinasa, los pacientes que recibieron sunitinib presentaron hipotiroidismo con mayor frecuencia que aquellos tratados con sorafenib. Otros fármacos, como interferón-alfa, talidomida, algunos anticuerpos monoclonales, antiepilépticos, algunos antitiroideos (carbimazol, propiltiouracilo), fármacos de segunda línea para la tuberculosis multirresistente (48) o inhibidores del checkpoint como anti-CTLA-4 y anti-PD-L1/PD-1 pueden desencadenar hipotiroidismo primario (54).

- El hipotiroidismo tras la aplicación de diferentes tratamientos médicos o quirúrgicos es frecuente, como ocurre tras la terapia con yodo radiactivo, la hemitiroidectomía o la radioterapia y cirugía de cuello en el cáncer, tras los que es preciso realizar un seguimiento (48,49,51,55). Después de la extirpación del tiroides, el 17% de los pacientes presentan hipotiroidismo clínico, y el 51,3% tienen hipotiroidismo subclínico. En tiroidectomías parciales por diferentes trastornos, se ha observado hipotiroidismo clínico en un 27% de los casos (57).
- Los pacientes con enfermedad de Graves tratados con yodo radiactivo experimentarán (aproximadamente en un 80%) a largo plazo hipotiroidismo en las siguientes 8-20 semanas (49,54,55), incluso al recibir dosis reducidas. La tasa de incidencia de hipotiroidismo se observa en un 55% de pacientes bajo tratamiento por bocio nodular tóxico y alrededor del 8% en casos de nódulos tóxicos solitarios, dependiendo además de la dosis recibida (49,53,55).
- Otras razones de hipotiroidismo primario incluyen causas transitorias y enfermedades infiltrativas (48,49,55):
 - La tiroiditis subaguda puede estar desencadenada por varios agentes infecciosos como el virus del sarampión, virus de la gripe, adenovirus, ecovirus, virus de la parotiditis, virus Epstein-Barr, micobacterias y Pneumocystis jirovecii en pacientes con infección por VIH (58).
 - La tiroiditis posparto silenciosa, que se produce aproximadamente en un 10% de las mujeres, se presenta con un leve aumento de la actividad tiroidea, en la que alrededor del 50% de los casos, se convierte en un hipotiroidismo temporal que desaparece en 2-12 semanas. Sin embargo, el hipotiroidismo derivado de la tiroiditis posparto puede persistir hasta un año antes de desaparecer por sí solo. En las mujeres con pruebas positivas para anti-TPO enfrentan un riesgo aumentado de sufrir hipotiroidismo crónico o una recaída en futuros embarazos (51,57).
 - Entre las enfermedades infiltrativas destacan la sarcoidosis, amiloidosis, esclerodermia, hemocromatosis y tiroiditis de Reidel (48,59). Esta última se caracteriza por la presencia de una fibrosis densa en la glándula tiroidea. Normalmente, se manifiesta como un agrandamiento tiroideo duro, inmóvil y sin

dolor. Se ha establecido una conexión entre esta enfermedad y la presencia de inmunoglobulina G4, asociándose a un proceso generalizado de fibrosis. En la etapa inicial, la función tiroidea suele ser normal, pero con el tiempo, a medida que el tejido tiroideo sano es sustituido, muchos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo. Aunque la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR) generalmente se mantiene dentro de los rangos normales, aproximadamente el 67% de los pacientes muestran niveles elevados de anticuerpos anti-TPO (51).

- **Hipotiroidismo central**

- El hipotiroidismo central es poco común y afecta en la misma proporción a ambos sexos. Se asocia principalmente con trastornos en la hipófisis, aunque también puede tener relación con el hipotálamo. A nivel bioquímico, se caracteriza por tener niveles bajos o normales de TSH y una reducción significativa en los niveles de tiroxina libre. Ocasionalmente, los niveles de TSH pueden estar ligeramente elevados debido a una disminución en su actividad biológica (49,51,55). Los síntomas y signos generalmente se relacionan con alteraciones en otros sistemas hormonales (53).
- Más del 50% de los casos de hipotiroidismo central son causados por adenomas hipofisarios (51,54). La presencia de tumores en la hipófisis o sus alrededores puede resultar en una disfunción pituitaria al generar presión sobre las células normales, lo que afecta la secreción de TRH, TSH o ambas (51).
- Puede producirse por el hipotiroidismo congénito no bocio tipo 4, que es consecuencia de una mutación en el gen TSHB y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes manifiestan hipotiroidismo y presentan niveles bajos de TSH que no aumentan después de recibir TRH (51).
- Otras causas incluyen disfunción pituitaria o hipotalámica debido a traumatismos craneoencefálicos, apoplejía hipofisaria, síndrome de Sheehan (necrosis hemorrágica posparto), cirugía, radioterapia, enfermedades genéticas e infiltrativas o inflamatorias como la hipofisitis autoinmune. Algunos fármacos como la dopamina, la prednisona o los opioides también pueden afectar el equilibrio entre el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides (28,49,51,55,60). El hipotiroidismo central puede manifestarse como una disfunción pituitaria (hipotiroidismo secundario) o una alteración hipotalámica (hipotiroidismo terciario) (58).
- También puede deberse a la resistencia a la TRH, que se origina por una mutación en el gen TRHR y la deficiencia de TRH, desencadenada por una mutación en el gen TRH. Ambas se transmiten de manera autosómica recesiva (51).

- **Hipotiroidismo periférico**: se desencadena por una anómala presencia de la enzima desyodasa 3 en los tejidos tumorales, lo que provoca una rápida transformación de T4L a T3 reversa y de T3 a T2. Aunque es poco frecuente, esta variante conocida como “hipotiroidismo por consumo” puede provocar hipotiroidismo grave. Se ha observado en hemangiomas hepáticos infantiles, así como en pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) y tumores fibrosos (28,49).

4.3. PATOGENIA

Si bien los desórdenes relacionados con el hipotálamo o la hipófisis pueden influir en la función de la glándula tiroidea, la causa principal del hipotiroidismo suele radicar en problemas localizados en la glándula, lo cual resulta en una reducción en la generación de la hormona tiroidea (51).

En las etapas iniciales de la enfermedad, los procesos compensatorios mantienen estables los niveles de T3. El descenso en la producción de T4 conlleva un aumento en la liberación de TSH por parte de la hipófisis. La TSH estimula el crecimiento excesivo y la hiperplasia en la glándula tiroidea, junto con la activación de la enzima 5'-desyodasa, lo que finalmente incrementa la producción de T3 (51).

La falta de hormona tiroidea puede desencadenar una amplia variedad de consecuencias en el organismo. Estas manifestaciones a nivel sistémico se originan por cambios en los procesos metabólicos o por efectos directos debidos a la infiltración de glucosaminoglicanos en los tejidos (51).

4.4. CLÍNICA

El hipotiroidismo plantea una serie de síntomas poco específicos y de inicio insidioso que con frecuencia son malinterpretados como signos asociados al proceso de envejecimiento y pueden retardar el diagnóstico (55). La presentación clínica del hipotiroidismo es progresiva y puede requerir meses o incluso años para manifestarse por completo. La dificultad para identificar un patrón clínico "clásico" radica en la falta de especificidad de los síntomas, lo que propicia su confusión con otras patologías (61).

La gravedad de los síntomas refleja la magnitud y la progresión temporal de la disfunción tiroidea. La presentación de síntomas varía según la edad y el sexo, manifestándose de manera distinta en bebés, niños, mujeres y adultos mayores (52). En la población anciana, la afectación cognitiva puede ser intensa y, en ocasiones, se puede malinterpretar como depresión o demencia inicial. Debido a la trascendental función de las hormonas tiroideas en el desarrollo intelectual, la detección temprana se convierte en una necesidad. La ausencia de tratamiento conlleva a una disminución de 3 a 5 puntos en el coeficiente intelectual por mes durante los primeros 6 a 12 meses en el recién nacido con hipotiroidismo (48).

La elevación de los niveles de TSH con la edad complica la correlación de estos síntomas con la condición tiroidea (55). Un estudio comparativo entre individuos con niveles elevados de TSH y aquellos con función tiroidea dentro de los parámetros normales, encontró que los síntomas vinculados al hipotiroidismo indicaban alteraciones en la TSH sérica. A pesar de que los síntomas no pueden sustituir las pruebas bioquímicas en el proceso diagnóstico, pueden servir como herramienta para identificar a los pacientes que requieren pruebas de hipotiroidismo. Los pacientes afectados por hipotiroidismo reportaron una proporción considerablemente mayor de síntomas en comparación con aquellos con función tiroidea normal, independientemente de su intensidad. Pese a esta relación, los síntomas no alcanzan la misma eficacia que las pruebas bioquímicas para la identificación del hipotiroidismo. Aunque la presencia de

síntomas advierte la presencia de la enfermedad, su ausencia no la descarta por completo. Aquellos pacientes sin síntomas tienen el doble de probabilidad de contar con una función tiroidea normal, no obstante, aún persiste un 19% de probabilidad de hipotiroidismo entre quienes no perciben síntomas (61).

Las hormonas tiroideas ejercen influencia en distintos órganos, dando lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas en situaciones de hipotiroidismo clínico. La gravedad y la intensidad de los síntomas están vinculadas al déficit hormonal, su velocidad de aparición y la edad en que se diagnostica la disfunción tiroidea (28).

La fatiga constituye el principal motivo para la petición de evaluaciones de la función tiroidea en una población aparentemente sana (28).

Las manifestaciones clínicas incluyen (Figura 8):

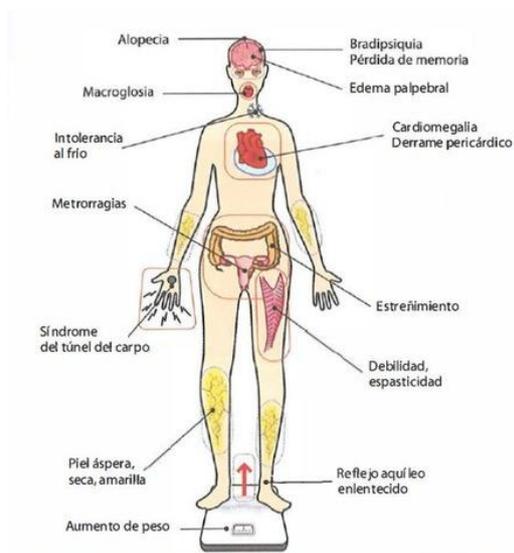


Figura 8. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.
(<https://quizlet.com/118382812/endocrino-enfermedades-de-tiroides-flash-cards/?funnelUUID=87a4b053-d2ab-4b3e-a39e-f739e7c7d2eb>)

- Sistema cardiovascular: Ha sido investigado exhaustivamente. Se produce un incremento en la resistencia vascular, una disminución en el gasto cardíaco, la reducción de la función ventricular izquierda y cambios en diversos indicadores de la contractilidad cardiovascular (49,55,58). Las modificaciones estructurales en el corazón se vinculan a transformaciones en el contenido de colágeno, retención de agua y disposición de las fibras miocárdicas. La elevación de homocisteína representa un factor de riesgo autónomo para el desarrollo prematuro de enfermedad vascular aterosclerótica (58). Se observan con mayor frecuencia la presencia de lesiones miocárdicas y derrames pericárdicos en pacientes con hipotiroidismo en comparación con individuos eutiroideos. Asimismo, aquellos afectados por hipotiroidismo presentan una mayor cantidad de factores de riesgo cardiovascular y con frecuencia exhiben características asociadas al síndrome metabólico (49). Clínicamente el hipotiroidismo se manifiesta con bradicardia, hipoperfusión periférica y cambios en el ECG como prolongación del PR, baja amplitud de la onda P y complejo QRS y onda T aplanada (28).

- Aparato respiratorio: Puede observarse hipoventilación y apnea obstructiva del sueño (28). La hipoventilación surge como consecuencia de la debilidad en los músculos respiratorios, y su intensificación puede ser favorecida por la presencia de obesidad. El síndrome de apnea obstructiva del sueño en individuos hipotiroideos se atribuye a la obstrucción de la faringe causada por el aumento en el volumen de los tejidos blandos, resultado de la infiltración de glucosaminoglicanos y proteínas (58).
- Piel y anejos: Se registra una disminución de la temperatura corporal central con vasoconstricción en la periferia, generando una apariencia de piel fría y pálida. Se puede apreciar una coloración naranja-amarillenta causada por la acumulación de beta-carotenos en el estrato córneo, posiblemente derivada del incremento en la circulación de estos compuestos debido a la reducción en la conversión hepática de beta-caroteno a vitamina A (58). Los pacientes pueden presentar edema mucinoso (mixedema), alrededor de ojos (Figura 9), manos y fosas supraclaviculares, macroglosia (28) (Figura 10), sequedad de piel por una escasa hidratación del estrato córneo (28,58) y fragilidad capilar y ungüeal (28,49).



Figura 9. Mixedema facial (edema mucinoso).

Característico en los pacientes con hipotiroidismo, especialmente alrededor de los ojos, en las manos y fosas supraclaviculares.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Myxedema_face.png Herbert L. Fred, MD and Hendrik A. van Dijk, CC BY 2.5, via Wikimedia Commons)

- Sistema nervioso central y periférico: Pueden presentar enlentecimiento de funciones intelectuales, somnolencia y letargo (49,58), trastorno depresivo o paranoide y agitación (28). En concreto en el manejo del cáncer de tiroides, se registra un descenso en el estado de ánimo y en la calidad de vida (49). También pueden manifestar hipoacusia o síndrome del túnel carpiano (28,49).



Figura 10. Macroglosia.

Aumento de tamaño de la lengua producida por hipotiroidismo.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hypoglycemia,_Neonatal_Macroglossia,_Visceromegaly_and_Omphalocele_1.jpg Sydney S. Gellis and Murray Feingold, Public domain, vía Wikimedia Commons)

- Sistema muscular: Se puede observar rigidez, dolor muscular y mioclonías (28,49). En ocasiones, es posible notar un incremento significativo en el tamaño de los músculos y una disminución en la velocidad de los movimientos (síndrome de Hoffmann) (58).
- Sistema esquelético: Pueden mostrar alteraciones en la osificación y retardo del crecimiento (sobre todo en el hipotiroidismo infantil) (28,58).
- Función hipofisaria y suprarrenal: Pueden aparecer hiperplasia hipofisaria, hiperprolactinemia con o sin galactorrea, alteración de la respuesta de la GH y disminución de la función suprarrenal (28).
- Sistema hematopoyético: Pueden tener anemia normocítica normocrómica (por déficit de eritropoyetina) o macrocítica (por déficit de vitamina B12 o por anemia perniciosa) (28). En ocasiones pueden presentar enfermedad de Von Willebrand adquirida y disminución de las proteínas C y S (49).
- Aparato digestivo: En el 50% de los pacientes con hipotiroidismo se detectan modificaciones en las pruebas de funcionamiento hepático, aunque no se evidencian cambios histológicos significativos. La reducción en el metabolismo hepático se refleja en un menor consumo de oxígeno, lo que, a su vez, disminuye la gluconeogénesis y la producción de nitrógeno ureico. Además, el hipotiroidismo incrementa la prevalencia de litiasis biliar, y en el conducto biliar común, esto podría estar asociado a la triada compuesta por hipercolesterolemia, hipotonía de la vesícula biliar y disminución en la secreción de bilirrubina (58). Pueden presentar una disfunción hepatocelular leve, que constituye un factor de riesgo para la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis (49,55). En situaciones graves, el hipotiroidismo puede generar alteraciones en la peristalsis esofágica, manifestándose con disfagia en el tercio superior y esofagitis por reflujo y hernia hiatal en el tercio inferior. La motilidad gástrica también puede ser comprometida dando lugar a dispepsia. En el intestino y colon, se observa una disminución en la peristalsis, resultando en estreñimiento, malestar abdominal difuso y, en casos severos, íleo, pseudooclusión colónica con impactación fecal y megacolon (58).
- Metabolismo energético: En el contexto del hipotiroidismo, se experimenta una reducción del metabolismo corporal (58). Los pacientes suelen experimentar disminución de la síntesis y degradación de proteínas,

lípidos (con aumento de LDL colesterol y triglicéridos) y aumento de peso, asociado a la retención de agua, acumulación de sal y aumento de la grasa corporal (28,58).

Estas modificaciones en los lípidos se explican mediante diversos mecanismos. Además de la reducción en la síntesis de lípidos, se observa una disminución en la cantidad de receptores para LDL en fibroblastos, hígado y otros tejidos, lo que conlleva a la acumulación de LDL-C en el plasma. También se aprecia una disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa, la cual tiene la función de reducir las concentraciones de triglicéridos mediante la hidrólisis en lipoproteínas ricas en triglicéridos y facilitar el traslado de colesterol desde estas lipoproteínas hacia la HDL-C. Además, se registra una disminución en la expresión de receptores "scavenger" para la HDL-C. En el hipotiroidismo, se manifiesta un estado de resistencia a la insulina, con una reducción en la absorción de glucosa por parte del músculo y el tejido adiposo (58).

- Función reproductora: Suelen mostrar disminución de la libido. Además, en el caso de los hombres sufren un impacto negativo en la espermatogénesis y las mujeres pueden presentar cambios en el ciclo menstrual con oligomenorrea e hipermenorragia y anovulación (28,58).
- Función renal: Se asocia con alteraciones en la función glomerular con reducción de la tasa de filtrado glomerular, tubular, cambios en el aclaramiento de agua libre e hiponatremia (28,55). Los niveles de creatinina en suero aumentan en alrededor del 50% de los adultos con hipotiroidismo (58).

Además, síntomas más graves, como el síndrome del túnel carpiano, apnea del sueño, aumento del tamaño de la glándula pituitaria con niveles elevados de prolactina (con o sin secreción de leche) y bajos niveles de sodio en sangre, pueden manifestarse varias semanas antes de que se desarrolle un hipotiroidismo profundo o un estado de coma mixedematoso (28).

El coma mixedematoso o hipotiroideo es una forma severa de hipotiroidismo (55), que constituye una urgencia médica crítica, debida a una marcada deficiencia de hormonas tiroideas. Se manifiesta con disfunción cerebral, que va desde una progresiva letargia hasta el coma, usualmente acompañada de descompensación cardiovascular e hipotermia (28). La identificación temprana y el tratamiento inmediato en la unidad de cuidados intensivos (UCI) son fundamentales (54). Su pronóstico es sumamente grave, con una tasa de mortalidad que puede llegar al 60% en algunas investigaciones (28,55).

El coma mixedematoso aparece con mayor frecuencia en individuos que reciben dosis inapropiadas de hormona tiroidea, interrupción del tratamiento o con hipotiroidismo no diagnosticado, así como presencia de enfermedad aguda (51,54).

Sus rasgos comprenden alteración del estado mental (encefalopatía, convulsiones), hipotermia, bradicardia, hipercapnia e hipoxemia, hiponatremia e hipoglucemia (51,54,55). En casos de hipotiroidismo grave, los pacientes pueden presentar derrame pericárdico, derrame pleural, megacolon, ascitis, shock cardiogénico e incluso llegar al estado de coma. La presentación clínica a menudo se confunde con el shock séptico (51,52).

Las manifestaciones de hipotiroidismo en neonatos incluyen una fontanela posterior ampliada (>1 cm de diámetro), ictericia prolongada (hiperbilirrubinemia >7 días), macroglosia, abdomen distendido, hernia umbilical e hipotonía (48). En el caso del hipotiroidismo neonatal congénito, se evidencian síntomas como hipotermia, bradicardia, ictericia, falta de voluntad para alimentarse, apatía, ronquera, estreñimiento y onfalocelo. Aunque en las fases iniciales puede haber pocos indicios, resulta crucial medir las hormonas tiroideas para obtener un diagnóstico preciso. En niños, se destacan síntomas como retraso en el crecimiento, retraso mental, ronquera, estreñimiento y maduración sexual retardada o prematura (57).

El hipotiroidismo subclínico (HSC) plantea incertidumbres en cuanto a su sintomatología clínica y sus implicaciones para la salud (28). La elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con niveles normales de hormonas tiroideas se vincula con hiperlipemia y factores de riesgo cardiovascular, alteraciones en la fertilidad, aumento del desprendimiento de placenta y parto prematuro, cambios en la función neurocognitiva y la memoria, así como insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y posiblemente modificaciones en la mortalidad (28,57). Aunque la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo subclínico no experimentan síntomas, alrededor del 30% puede presentarlos (57). Los estudios actuales sugieren que el incremento del riesgo cardiovascular es más evidente en adultos jóvenes con TSH<10μU/ml, pero la evidencia es menos clara en ancianos. La administración de levotiroxina puede revertir, en cierta medida, estos efectos en la salud (28).

4.5. DIAGNÓSTICO

4.5.1. CONFIRMACIÓN ANALÍTICA

El primer paso en la evaluación de la hipofunción tiroidea se fundamenta en la evaluación de la TSH, evidenciando un aumento en el hipotiroidismo primario y valores normales o bajos en el hipotiroidismo central (28,58). Para ello se utilizan ensayos ultrasensibles de tercera generación (28,55). El diagnóstico se establece ante la combinación de una concentración baja de T4 y una concentración elevada de tirotrópina (48,52). Los niveles en sangre de la TSH experimentan un aumento logarítmico como respuesta a la reducción de los niveles de hormona tiroidea (59).

La presencia de un nivel elevado de TSH sérica junto con un nivel normal de T4 libre en suero indica hipotiroidismo subclínico, que puede ser transitorio, persistente o evolucionar a hipotiroidismo franco (28). Por otro lado, una concentración reducida de T4 libre en suero con un nivel de TSH sérico bajo o normal indica hipotiroidismo secundario, típicamente vinculado a pruebas adicionales de insuficiencia hipotalámica-hipofisaria (52).

La TSH experimenta fluctuaciones circadianas, siendo las concentraciones más altas durante la noche (28,49). En pacientes con hipotiroidismo severo, se observa irregularidad en la secreción de TSH. También se ha observado variabilidad estacional, con niveles más altos de TSH en invierno y primavera en comparación con otoño y verano. No hay razones para realizar mediciones de rutina de triyodotironina total, tiroxina total o triyodotironina libre (49). Además, la condición de obesidad puede estar asociada con un aumento en los niveles

de TSH, y se ha observado una relación entre el peso corporal y la concentración de TSH (28).

Es crucial interpretar los resultados de TSH considerando el estado clínico del paciente, ya que no debe interpretarse erróneamente un nivel bajo de TSH como hipertiroidismo en presencia de manifestaciones clínicas de hipotiroidismo. Cuando los síntomas carecen de especificidad, debe realizarse un seguimiento del nivel de tiroxina libre (T4) para distinguir entre hipotiroidismo primario y secundario (56,60).

La hormona T4 presenta una alta afinidad por las proteínas (99,97%), siendo aproximadamente un 85% ligada a la globulina fijadora de tiroides (TBG), alrededor de un 10% unida a la transtiretina o prealbúmina fijadora de tiroides, y el resto en una unión más débil con la albúmina. Las concentraciones de estas proteínas de unión pueden experimentar variaciones dependiendo del estado hormonal, la genética y diversas condiciones patológicas. Por este motivo, las pruebas de T4 libre, que evalúan la hormona no ligada o libre, son consideradas el estándar aceptado (28,51). Únicamente durante el periodo de embarazo se aconseja realizar la medición de T4 total, debido a que el incremento en las proteínas transportadoras podría proporcionar niveles disminuidos de la hormona libre (28).

La hormona T3 se encuentra mayormente vinculada a proteínas de transporte en un 99,70%. Aunque existen ensayos disponibles para medir tanto la T3 total como su fracción libre, su aplicación en el diagnóstico del hipotiroidismo es considerablemente limitada y no se aconseja su empleo de forma rutinaria (28,48).

La detección del hipotiroidismo subclínico se lleva a cabo mediante el análisis de TSH en individuos sin síntomas evidentes. A pesar de que distintas organizaciones científicas y profesionales brindan directrices para este proceso en diferentes grupos demográficos, no existe una concordancia general en cuanto a los estándares, la edad de los sujetos o la frecuencia de las mediciones de TSH. Se puede contemplar la identificación de pacientes asintomáticos, especialmente aquellos con factores de riesgo de hipotiroidismo, como antecedentes de enfermedad autoinmune (anemia perniciosa, vitíligo, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), historial de irradiación en cabeza o cuello, tratamiento previo con yodo radiactivo, presencia de bocio, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea o uso de fármacos con influencia conocida en la función tiroidea (28,51,52).

En determinados casos, se han observado interacciones en los resultados de las mediciones de T4 y T3, junto con una disminución de TSH, en pacientes que consumen biotina a dosis elevadas. Se aconseja abstenerse de ingerir biotina durante al menos 2 días antes de realizar la evaluación analítica (28,49,51).

Cabe destacar el análisis de sangre realizado a través de una punción en el talón como práctica estándar para evaluar a los recién nacidos, facilitando la identificación y tratamiento antes de que transcurran los primeros diez días de vida (59). Las hormonas tiroideas juegan un papel crucial en el desarrollo cognitivo, por ello es importante implementar programas de detección para

asegurar un adecuado seguimiento de su influencia en el desarrollo intelectual (48).

4.5.2. DETERMINACIÓN ETIOLÓGICA

El hipotiroidismo está vinculado con numerosas irregularidades en los resultados de laboratorio, como la presencia de anemia normocrómica y normocítica, elevación de los lípidos séricos, así como una moderada hiperprolactinemia. Además, se observan características específicas de enfermedades autoinmunes asociadas a órganos, tales como vitíligo, anemia perniciosa y diabetes mellitus tipo 1 (48).

Si se sospecha la etiología autoinmune del hipotiroidismo, es esencial realizar la medición de anticuerpos antitiroideos. Se recomienda solicitar los anticuerpos anti-TPO en todos los pacientes con hipotiroidismo subclínico y sería aconsejable hacerlo en casos de patología nodular tiroidea con sospecha de origen autoinmune, así como en mujeres con historial de abortos recurrentes, ya sea con o sin infertilidad (28).

La principal causa de hipotiroidismo primario suele ser la insuficiencia autoinmune con atrofia tiroidea, y la confirmación de este diagnóstico se logra mediante la medición de autoanticuerpos tiroideos, específicamente antitiroglobulina y antiperoxidasa (48). No obstante, una vez establecido que un paciente presenta anticuerpos positivos, realizar pruebas adicionales de manera repetida aporta escasa información, por lo que no se aconseja su realización (51). Es crucial destacar que la tiroiditis de Hashimoto, que implica una combinación de tiroiditis autoinmune y bocio, no debería considerarse sinónimo de todas las causas autoinmunes (48).

En pacientes con hipotiroidismo podemos encontrar otros hallazgos en el laboratorio como: hiponatremia dilucional (con aumento de la hormona antidiurética (ADH)) (51), hipercapnia, hipoxia, anemia normocítica, incremento de creatina quinasa, aumento de prolactina, transaminasas e hiperlipidemia (51,52). El hipotiroidismo primario conlleva un aumento de la TRH, que a su vez puede inducir un aumento de la prolactina junto con la TSH. Los niveles de prolactina en pacientes con hipotiroidismo tienden a ser inferiores a los comúnmente observados en los prolactinomas (51).

La evaluación de la excreción urinaria de yodo puede confirmar o descartar la existencia de un exceso de yodo, aunque esta raramente se considera necesaria (53). Se ha identificado un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y el sistema de defensa antioxidante, resultando en un aumento del estrés oxidativo. El entorno prooxidante inducido por el hipotiroidismo podría fomentar los procesos ateroscleróticos comúnmente asociados con esta condición médica (50).

4.5.3. PRUEBAS DE IMAGEN

Tras establecer el diagnóstico de hipotiroidismo primario no se requieren estudios adicionales de imagen o serológicos si la glándula tiroidea se presenta normal en la evaluación. Para pacientes con hipotiroidismo secundario, es posible llevar a cabo pruebas adicionales como la provocación de la glándula

pituitaria para diferenciar el origen hipotalámico o pituitario. En el caso de disfunción pituitaria, se recomienda realizar imágenes para detectar microadenomas, además de medir los niveles de otras hormonas que dependen de la estimulación hipofisaria (60).

En la ecografía tiroidea de un individuo hipotiroideo suele hallarse un aspecto hipoecogénico de la glándula tiroidea, incluso cuando no hay niveles elevados de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (49). Se suele emplear para examinar nódulos tiroideos que se pueden palpar, pero no constituye una parte habitual de la evaluación de rutina (56). La tiroiditis de Hashimoto generalmente se asocia con un patrón ecográfico heterogéneo, siendo la tiroides firme y gomosa (51,53). En casos excepcionales, puede vincularse con linfoma de tiroides. La ecografía puede tener además valor pronóstico en el hipotiroidismo subclínico, mostrando mayor probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto (51).

En el hipotiroidismo secundario se prefiere la resonancia magnética de la hipófisis (58).

La utilización de la captación de yodo radiactivo (RAIU) y la gammagrafía tiroidea carecen de utilidad en el hipotiroidismo, ya que estas pruebas dependen de función tiroidea endógena para ofrecer información relevante. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto pueden exhibir una captación temprana relativamente elevada después de 4 horas, pero no presentan el aumento habitual de la captación a las 24 horas, indicando un problema de organificación. En pacientes sometidos a una tomografía por emisión de positrones con F18-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) para evaluar otras enfermedades, es común observar una captación tiroidea significativa incidental (51).

Si se realiza un electrocardiograma suele encontrarse bradicardia, ondas T aplanadas y baja amplitud (52). Aquellos pacientes con afecciones cardíacas deben ser vigilados en busca de síntomas relacionados con angina y fibrilación auricular. En casos de tratamiento prolongado con exceso en la reposición de hormona tiroidea, se debe realizar la evaluación de la salud ósea para la detección de osteoporosis (54).

4.5.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El hipotiroidismo presenta síntomas inespecíficos, lo que conlleva una gran cantidad de diagnósticos diferenciales. Entre ellos podemos encontrar anemia, deficiencia de globulina fijadora de tiroxina, linfoma de tiroides, enfermedad de Addison, artritis reumatoide, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), apnea obstructiva del sueño, síndrome del enfermo eutiroideo, menopausia, síndrome de fatiga crónica e infecciones víricas (mononucleosis, VIH, enfermedad de Lyme) (51,54,56).

Para diferenciar el auténtico hipotiroidismo subclínico de la etapa de recuperación de una patología no tiroidea, se recomienda llevar a cabo una nueva evaluación de la funcionalidad tiroidea en pacientes con presunto hipotiroidismo subclínico, transcurridas de 8 a 12 semanas. Investigaciones observacionales señalan que aproximadamente entre el 30% y 50% de los

individuos con niveles elevados de TSH en la primera prueba exhiben niveles normales en evaluaciones subsiguientes (55).

4.6. TRATAMIENTO

La presencia de una baja concentración de T4 y una elevada concentración de tirotropina, acompañada de síntomas, señala la necesidad de mantener un tratamiento continuo con T4, salvo en situaciones excepcionales (28,48,50).

El hipotiroidismo podría ser temporal tras una lesión aguda en la glándula tiroides, como se evidencia en la tiroiditis subaguda (de Quervain), la tiroiditis posparto, en los primeros meses después del tratamiento con yodo radiactivo para la enfermedad de Graves o tras una tiroidectomía subtotal. Si el hipotiroidismo bioquímico transitorio no genera síntomas graves, por lo general, no se justifica la intervención, aunque en casos más severos se podría considerar un tratamiento breve con dosis reducidas de T4. Del mismo modo, el hipotiroidismo bioquímico podría surgir durante la fase de recuperación de una enfermedad no tiroidea o en el caso de enfermedad de Addison no tratada. En estas circunstancias, la estrategia preferida implica la observación y el abordaje de la causa subyacente en lugar de intervenir directamente en el hipotiroidismo. Cuando un paciente con hipotiroidismo, bajo tratamiento de reemplazo con T4, podría haber experimentado una fase transitoria, se recomienda reducir a la mitad la dosis de T4. Si los síntomas persisten y la concentración de tirotropina aumenta, se considera necesario continuar con el reemplazo (48).

Los propósitos del tratamiento en el manejo del hipotiroidismo comprenden aliviar los síntomas vinculados al hipotiroidismo o alcanzar su desaparición, recuperar un estado eutiroideo con concentraciones de TSH adecuadas y prevenir el exceso de tratamiento (28,62).

Hay controversia significativa acerca de cuál debería ser la concentración idónea de TSH en pacientes bajo tratamiento para el hipotiroidismo. Es crucial tener presente que la concentración de TSH se ve afectada por diversas variables como la edad, el peso, el hábito tabáquico, la ingesta de yodo y la presencia de autoinmunidad (28).

La hormona tiroidea se emplea para suplir o reemplazar la producción endógena (51). Aunque la glándula tiroides produce tanto tiroxina (T4) como triyodotironina (T3), se opta por el tratamiento de sustitución exclusivamente con tiroxina (T4), a pesar de que la T3 sea más activa, dado que el 90% de la producción de la glándula tiroides es T4. La administración de T4 permite que el control fisiológico de la producción de T3, mediante la acción de la desyodasa periférica, se conserve (28,48).

La administración oral de T4 se realiza una vez al día y, aunque tiene un estrecho margen terapéutico, se considera una terapia segura, económica y bien tolerada cuando se utilizan dosis individualizadas adecuadas, generalmente con una buena adherencia. La absorción de T4 está condicionada por la secreción ácida gástrica, por lo que se aconseja ingerirla con el estómago vacío, 30 minutos a 1 hora antes del desayuno, acompañada de un vaso de agua (28,56,62). La absorción primordial ocurre en el yeyuno, siendo alrededor del 70% más eficaz con el estómago libre de alimentos (58). Es importante evitar los suplementos de

calcio o hierro en las cuatro horas posteriores a la ingesta de levotiroxina, ya que pueden disminuir su absorción (52). Medicamentos comunes como los inhibidores de la bomba de protones también influyen de manera negativa en la absorción de levotiroxina (54).

A pesar de que la práctica convencional ha sugerido la administración matutina de la hormona tiroidea antes del desayuno, estudios recientes señalan que la absorción es adecuada si se toma 3 horas o más después de la cena (51,62). Se evidencia una variabilidad diurna del 30% en la estimulación de la tiroides, con niveles hormonales mínimos aproximadamente a las 2:00 pm, incrementándose durante las horas de oscuridad (63).

Las formulaciones de hormona tiroidea sintética se encuentran disponibles tanto en versiones genéricas como de marca. Dada la posibilidad de deficiencias en los métodos farmacocinéticos y la carencia de mediciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para establecer la bioequivalencia, podría haber subestimaciones y sobreestimaciones significativas en la equivalencia genérica en comparación con los productos de levotiroxina de marca. En consecuencia, se aconseja que los pacientes inicien y mantengan su tratamiento con preparados de levotiroxina de marca o genéricos, evitando cambios entre ambas variantes (52).

Previamente al tratamiento del hipotiroidismo central, es esencial descartar la existencia de hipocortisolismo. Cuando se detectan niveles bajos de cortisol, se inicia la terapia con glucocorticoides con una antelación mínima de 3 a 5 días antes de la sustitución de la hormona tiroidea, con el propósito de evitar una crisis suprarrenal aguda (51).

Aunque la hormona tiroidea comúnmente se suministra oralmente hay situaciones como el coma mixedematoso, que requiere tratamiento intravenoso con T3, dado que no existe una forma de administración parenteral de T4 (48). Debido al extenso volumen de distribución y a la prolongada vida media de la hormona tiroidea, no es necesario optar por la administración parenteral en pacientes que no pueden ingerir medicamentos por vía oral durante periodos breves. No obstante, en situaciones donde algunos pacientes enfrentan dificultades para tomar medicamentos orales durante intervalos más prolongados, se recomienda la administración intravenosa (60).

La aplicación generalizada de la yodación de la sal ha conseguido reducir eficazmente la prevalencia de hipotiroidismo en áreas previamente afectadas por la escasez de yodo (55). La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece directrices sobre la ingesta diaria recomendada de yodo en la alimentación, fijándola en 150 µg para adultos, 200 µg para mujeres embarazadas y lactantes, y 50-120 µg para niños (51). Los grupos más propensos a experimentar deficiencia de yodo comprenden a los bebés, especialmente durante los primeros 6 meses de vida, así como a las mujeres embarazadas y en período de lactancia (55).

4.6.1. REACCIONES ADVERSAS

Se calcula que entre el 35% y el 60% de los individuos que reciben terapia con levotiroxina no alcanzan la cantidad objetiva de la hormona estimulante de la

tiroides (TSH), mostrando ya sea un exceso o una insuficiencia en el tratamiento (49). No obstante, las complicaciones derivadas del tratamiento con T4 son poco comunes (28).

La carencia de un tratamiento apropiado, es decir, la persistente escasez de hormona tiroidea puede elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular y mantener síntomas y señales persistentes (49).

En situaciones de sobredosificación, puede manifestarse un cuadro clínico de hipertiroidismo (hipertiroidismo iatrogénico) (28). Es esencial vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de un tratamiento excesivo, que pueden abarcar: taquicardia, palpitaciones, fibrilación auricular, fatiga, cefalea, aumento de la excitabilidad, dificultades para conciliar el sueño y temblores (51). Además, se ha registrado una disminución en la densidad mineral ósea, principalmente en mujeres menopáusicas y ancianos, que aumenta el riesgo de fracturas (28,49,51,62).

Ante el deterioro clínico tras iniciar el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de insuficiencia suprarrenal concomitante y como el tratamiento con T4 en esta condición puede desencadenar una crisis de Addison, deberá abordarse previamente al tratamiento del hipotiroidismo (48,51,54). En pacientes de edad avanzada, existe la posibilidad de agravamiento de la enfermedad cardíaca isquémica subyacente o de la fibrilación auricular con el tratamiento con T4. Por lo tanto, se aconseja que inicien con dosis más bajas y las aumenten gradualmente cada pocas semanas (48,51).

Al aumentar la edad, se observa una disminución en la capacidad de la unión tiroidea y una reducción en los niveles de albúmina sérica. En individuos de edad avanzada, los niveles de proteínas séricas tienden a ser más bajos, lo cual puede implicar la necesidad de ajustar gradualmente la dosis de mantenimiento con el tiempo. Condiciones como nefrosis, trastornos gastrointestinales con pérdida de proteínas y cirrosis también pueden requerir una reducción en la dosis de hormona tiroidea (60).

4.6.2. SEGUIMIENTO

Para el control de los pacientes, se utilizan tanto la evaluación clínica como las concentraciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). En la mayoría los síntomas mejoran en 2-3 semanas y se realizan pruebas de TSH a las 6-8 semanas desde el inicio del tratamiento. Dependiendo de los resultados y las características individuales del paciente, se modificará la dosis (28). Las revisiones posteriores se llevarán a cabo cada 6-8 semanas hasta la ausencia de síntomas y la normalización de la TSH. En algunas situaciones, algunos síntomas de hipotiroidismo pueden persistir a pesar de la normalización de la TSH y las hormonas tiroideas periféricas. Una vez que se logra la estabilización de la TSH, el seguimiento se realizará anualmente, y por lo general, no será necesario realizar más ajustes de dosis (28,56).

Debido a los 10 días de vida media que tiene la tirotrópina, los cambios en la dosis de T4 se reflejarán gradualmente en las concentraciones séricas de tirotrópina (48). La medición de la TSH no debería realizarse antes de transcurrir cuatro semanas desde cualquier modificación en la dosis de levotiroxina. Es

probable que los efectos plenos del reemplazo de la hormona tiroidea sobre los niveles de TSH no sean evidentes hasta después de ocho semanas de tratamiento (60).

Diversos medicamentos disminuyen la absorción de la hormona tiroidea en el intestino, lo que conlleva la necesidad de incrementar la dosis de sustitución, como el sucralfato, la colestiramina o los antiácidos que contienen aluminio. Por otro lado, algunos fármacos aceleran el metabolismo de la hormona tiroidea, requiriendo un incremento en la dosis, como la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina o la warfarina (60,63). Es esencial vigilar el nivel de TSH al iniciar o modificar estos medicamentos para determinar la posible necesidad de un aumento adicional en la hormona tiroidea (60).

4.7. SITUACIONES ESPECIALES DE HIPOTIROIDISMO

La falta de adherencia al tratamiento constituye el motivo más frecuente para el aumento constante de los niveles de TSH (60). En situaciones donde la TSH se mantiene elevada a pesar de recibir dosis adecuadas de T4, se requiere valorar la posibilidad de interferencias con otros fármacos o malabsorción y enfermedades coexistentes como la enfermedad celiaca y la gastritis autoinmune (28,60). Hay posibilidad de interferencias en los resultados de laboratorio debido a la presencia de anticuerpos heterófilos en algunos pacientes (63). Existen pacientes que no siguen regularmente su tratamiento y buscan compensar justo antes de una consulta médica, aunque pueden lograr normalizar los niveles de T4 libre, puede persistir un aumento en los niveles de TSH (60).

A pesar de que más del 30% de los casos de hipotiroidismo congénito son de carácter temporal, se aconseja iniciar la terapia sustitutiva con L-T4 (levotiroxina) en todos los niños con resultados positivos en el cribado. El objetivo consiste en lograr un desarrollo normal mediante la normalización de los niveles de hormonas. La interrupción del tratamiento no debe considerarse antes de los 3 años (28).

Por otro lado, durante la gestación y con el uso de anticonceptivos orales de estrógeno/progestina, se aconseja incrementar la dosis de T4, principalmente debido al aumento de la globulina fijadora de tiroxina (48,51,62). Las consecuencias negativas del hipotiroidismo en la gestación comprenden preeclampsia, anemia, hemorragia postparto, disfunción ventricular cardíaca, mayor riesgo de aborto espontáneo, bajo peso al nacer, afectación del desarrollo cognitivo en la descendencia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista y mortalidad fetal (51,55).

El coma mixedematoso es una emergencia médica con una tasa de mortalidad alta, por lo que son fundamentales la detección temprana y la terapia adecuada (52,56). Si se sospecha coma mixedematoso, se puede iniciar el tratamiento antes de confirmar los resultados de los análisis (56). Además de la hormona tiroidea, se requieren intervenciones complementarias como ventilación, calentamiento, administración de líquidos, antibióticos, agentes vasopresores y corticosteroides para garantizar la supervivencia y en caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal (51,52,55). Hay factores como la edad avanzada, la

terapia con dosis elevadas de T4 y las complicaciones cardíacas relacionados con una mayor tasa de mortalidad en el coma mixedematoso (51).

En el hipotiroidismo subclínico se deben descartar causas transitorias de aumento de TSH. La toma de decisiones es individualizada (28). En la práctica clínica, la perspectiva de mejorar los síntomas, reducir la incidencia de enfermedad coronaria y mejorar los síntomas neuropsiquiátricos y musculoesqueléticos, así como la posibilidad de evolución a hipotiroidismo manifiesto son a menudo factores influyentes para iniciar el tratamiento con T4 (50,53). No obstante, la utilidad del tratamiento es incierta y no existe un consenso sobre la necesidad de tratar el hipotiroidismo subclínico (55,56).

5. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Porrero JA, Hurlé JM. Anatomía Humana. 2005.
2. Germano A, Schmitt W, Carvalho MR, Marques RM. Normal ultrasound anatomy and common anatomical variants of the thyroid gland plus adjacent structures — A pictorial review. Clin Imaging. 2019 Nov 1;58:114–28.
3. Heredia-Jara A, Ortiz-Hidalgo C. Microscopic anatomy of the normal thyroid gland. Basic principles for Endocrinology and Pathological anatomy residents, with a brief historical note. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo [Internet]. 2021 Feb 7 [cited 2024 Apr 21];8(4). Available from: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/688>
4. Branca JJV, Bruschi AL, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. Medicina (Kaunas) [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];58(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35056445/>
5. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, León EL de, et al. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2024 Apr 21];7(4):160–88. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=85989>
6. Loevner LA. Imaging of the thyroid gland. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 1996 Dec 1;17(6):539–62.
7. Carol M. Rumack, Deborah Levine. Diagnostic Ultrasound. 5th edition. 2018.
8. A. Nataf. Chiffres-repères-mesures-classifications en imagerie médicale. Sauramps medical. 2014;
9. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. StatPearls [Internet]. 2022 Dec 5 [cited 2024 Apr 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
10. Domènech Vadillo E, Avilés Jurado FJ, Figuerola Massana E. Exploración cervical: inspección, palpación, examen por la imagen.
11. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histología y Biología Celular. Introducción a la anatomía patológica. 4ª. 2016.
12. Pirahanchi Y, Tariq MA, Jialal I. Physiology, Thyroid. StatPearls [Internet]. 2023 Feb 13 [cited 2024 Apr 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519566/>

13. Asa SL, Mete O. Oncocytic Change in Thyroid Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2024 Apr 21];12:678119. Available from: www.frontiersin.org
14. Orlander PR. Hypothyroidism. 2022.
15. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Endotext* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2024 Apr 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
16. Gortari P de, González Alzati ME, Jaimes Hoy L, Estrada A, Mancera K, García Luna C, et al. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del núcleo para ventricular hipotalámico y sistema límbico como reguladora de la homeostasis energética y de la conducta alimentaria en animales con ayuno, restricción alimentaria y anorexia. *Salud mental*, ISSN 0185-3325, Vol 35, Nº 5, 2012, págs 385-393 [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 21];35(5):385–93. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5229694&info=resumen&idioma=SPA>
17. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 21];94(2):355. Available from: [/pmc/articles/PMC4044302/](http://pmc/articles/PMC4044302/)
18. Brix K, Führer D, Biebermann H. Molecules important for thyroid hormone synthesis and action - Known facts and future perspectives. *Thyroid Res* [Internet]. 2011 Aug 3 [cited 2024 Apr 21];4(SUPPL. 1):1–6. Available from: <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-6614-4-S1-S9>
19. Revisión A DE, Francisco SANTIAGO-PEÑA L. Fisiología de la glándula tiroidea. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroidea. *Revista ORL* [Internet]. 2020 Dec 26 [cited 2024 Apr 21];11(3):253–7. Available from: <https://revistas.usal.es/cinco/index.php/2444-7986/article/view/21514/24417>
20. Köhrle J. The deiodinase family: Selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2000 [cited 2024 Apr 21];57(13–14):1853–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/PL00000667>
21. Carlos García García C. Fisiología tiroidea. *Medicina Interna de México*. 2016 Oct 15;32(5):569–75.
22. Rousset BA. How Iodide Reaches its Site of Utilisation in the Thyroid Gland-Involvement of Solute Carrier 26A4 (Pendrin) and Solute Carrier 5A8 (Apical Iodide Transporter) Thyroid Disorders. [cited 2024 Apr 21]; Available from: www.touchbriefings.com

23. D Schraga E. Hyperthyroidism, Thyroid Storm, and Graves Disease: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/767130-overview#showall>
24. Tandazo B, del Cisne Espinoza Z, Solano G, Loza S, Muñoz A, Morocho A, et al. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo: un enfoque holístico. Zenodo [Internet]. 2023 Apr 30 [cited 2024 Apr 21]; Available from: <https://zenodo.org/records/7882046>
25. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet [Internet]. 2016 Aug 27 [cited 2024 Apr 21];388(10047):906–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038492/>
26. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Factors associated with mortality of thyroid storm analysis using a national inpatient database in Japan. Medicine (United States). 2016;95(7):e2848.
27. Hetzel BS. The aetiology and pathogenesis of hyperthyroidism. Postgrad Med J [Internet]. 1968 May 1 [cited 2024 Apr 21];44(511):363–76. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.44.511.363>
28. Donnay Candil S (coordinador). SEEN. Manual de Patología Tiroidea. 2018;
29. KRAVETS I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Apr 21];93(5):363–70. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0301/p363.html>
30. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Apr 21];26(10):1343–421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521067/>
31. Odell WD, Fisher DA, Korenman SG, Solomon DH, Chopra IJ, Swerdloff RS, et al. Symptoms, physical findings and etiology of hyperthyroidism. Calif Med [Internet]. 1970 Aug [cited 2024 Apr 21];113(2):35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501525/>
32. Sanz Fernández M, Arnao DR, Madrid GM. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. [cited 2024 Apr 21]; Available from: www.aeped.es/protocolos/
33. Salmerón de Diego J. Hipertiroidismo. Nuevos aspectos etiopatogénicos | Endocrinología y Nutrición [Internet]. 1999 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-hipertiroidismo-nuevos-aspectos-etipatogenicos-8606>

34. Dumont JE. The action of thyrotropin on thyroid metabolism. *Vitam Horm* [Internet]. 1971 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];29(C):287–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4400011/>
35. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev*. 1992 Jul;
36. Russo D, Arturi F, Schlumberger M, Suárez HG, Caillou B, Monier R, et al. Activating mutations of the TSH receptor in differentiated thyroid carcinomas. *Oncogene*. 1995 Nov;
37. Suárez HG. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1998 [cited 2024 Apr 21];48(5):531–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9666864/>
38. Sharma M, Aronow WS, Patel L, Gandhi K, Desai H. Hyperthyroidism. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 21];17(4):85–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21455118/>
39. Amorós AI, Silvia D, Turcios E, li T. Hipertiroidismo. *Revista Cubana de Endocrinología* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 21];23(3):213–20. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. D’Aurizio F. The role of laboratory medicine in the diagnosis of the hyperthyroidism. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of.* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 21];65(2):91–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33565846/>
41. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 Aug 15;
42. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 Apr 21];21(6):593–646. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21510801/>
43. Robinson J, Richardson M, Hickey J, James A, Pearce SH, Ball SG, et al. Patient Knowledge of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 21];3(4):245. Available from: </pmc/articles/PMC4311297/>
44. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 3 [cited 2024 Apr 21];352(9):905–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15745981/>

45. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 21];94(8):2806–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19491223/>
46. Beynon ME, Pinneri K. An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. *Acad Forensic Pathol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Apr 21];6(2):217–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239894/>
47. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* . 1993 Jun;
48. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet* [Internet]. 1997 Feb 8 [cited 2024 Apr 22];349(9049):413–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9033482/>
49. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep 23 [cited 2024 Apr 22];390(10101):1550–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336049/>
50. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Apr 22];36(2):47–58. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01080-8>
51. Orlander PR. Hypothyroidism Differential Diagnoses [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/122393-differential?form=fpf>
52. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician*. 2012 Aug 1;
53. Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2024 Apr 22];22(1):23–38. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200522010-00002>
54. Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism. *StatPearls* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2024 Apr 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>
55. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1 [Internet]. 2022 May 19 [cited 2024 Apr 22];8(1):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00357-7>
56. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2024 Apr 22];103(10):605–13. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0515/p605.html>

57. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. . Hippokratia. 2010 Apr;
58. Armando Gómez Meléndez G, Ruiz Betanzos R, Sánchez Pedraza V, Segovia A, Mendoza Hernández CF, Montañó SA. Medicina Interna de México Volumen 26, núm. 5, septiembre-octubre 2010 Artículo de revisión. Med Int Mex. 2010;26(5):462–71.
59. Topliss DJ, Eastman CJ. 5: Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Medical Journal of Australia [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2024 Apr 22];180(4):186–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/j.1326-5377.2004.tb05866.x>
60. HUESTON WJ. Treatment of Hypothyroidism. Am Fam Physician [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2024 Apr 22];64(10):1717–25. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2001/1115/p1717.html>
61. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? J Gen Intern Med [Internet]. 1997 [cited 2024 Apr 22];12(9):544–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9294788/>
62. Hughes K, Eastman C. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Aust J Gen Pract [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 22];50(1–2):36–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33543160/>
63. Vaidya B. Management of hypothyroidism in adults. BMJ. 2008 Jul 28;