

I TIROIDES

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología de la tiroides

BIOSINTESIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El yodo inorgánico se concentra en forma activa en las células epiteliales de la tiroides hasta un nivel aproximado 30 veces mayor que su concentración en plasma. Esta etapa puede bloquearse competitivamente por iones inorgánicos, como tiocianato y perclorato, lo que explica la acción antitiroidea de estos compuestos.¹

A los pocos minutos de entrar a la tiroides, el yodo inorgánico se oxida a la forma orgánica a través de una reacción dependiente de peroxidasa. Esta oxidación es difícil de distinguir de la siguiente reacción, en la cual el yodo orgánico se incorpora en los residuos de tirosina dentro de la tiroglobulina, una gran molécula glucoproteica. La monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT) resultantes se aproximan y acoplan a través de una unión éter para formar tiroxina (también llamada tetayodotironina, o T_4) y triyodotironina (T_3), principales hormonas tiroideas. Al parecer, sólo las tirosinas yodadas se acoplan, porque no se encuentra tiroxina no yodada dentro de la glándula tiroides. Tanto el acoplamiento como la reacción de incorporación de yodo requieren condiciones oxidativas, en ambas participa la misma peroxidasa y ambas se inhiben por derivados de tiourea.

La tiroides es única entre las glándulas endócrinas por su gran capacidad de almacenamiento y su liberación relativamente lenta de hormonas: en condiciones normales la glándula contiene cerca de 8,000 µg de yodo, reserva suficiente por lo menos para 100 días. La T_4 y la T_3 se almacenan sobre todo en el coloide de la luz de la glándula tiroides, como parte de la tiroglobulina. La tiroides también contiene una cantidad mucho menor de otra yodoproteína, la tiralbúmina, que es muy similar a la albúmina. Esta sustancia aumenta en muchos estados de hiperfunción tiroidea y en algunas neoplasias.

Proteólisis y liberación hormonal

La liberación hormonal por la glándula tiroides implica la reentrada de la tiroglobulina por endocitosis, desde el coloide hasta las porciones apicales de las células foliculares de la tiroides. Las gotitas fagocitadas se fusionan con los lisosomas y se hidrolizan, liberando T_4 y T_3 a la circulación. La hidrólisis de tiroglobulina también produce algunas yodotirosinas dentro de las células foliculares; estos

compuestos son desyodinados a través de una reacción catalizada por la desyodinasas de yodotirosina, con realmacenamiento del yodo en un reservorio intracelular de donde se puede incorporar como hormona. El reservorio intracelular es una fuente importante de yodo; en pacientes con deficiencia de desyodinasas de yodotirosina se desarrolla hipotiroidismo y bocio. La etapa proteolítica es estimulada por la hormona estimulante del tiroides (también conocida como tirotropina, o TSH) e inhibida por el yodo; es probable que esta acción del yodo sea su principal efecto tiroideo. La etapa proteolítica también es bloqueada por el litio, pero quizá en un sitio diferente al de la inhibición por yodo. En algunas ocasiones los efectos antitiroideos del yodo y el litio son aditivos.

Las hormonas tiroideas circulantes activas son T_4 y T_3 . La T_3 circulante se produce en la tiroides por acoplamiento de monoyodotirosina y diyodotirosina y a partir de la monodesyodinación de T_4 . Este último proceso también opera en los tejidos para producir T_3 adicional. Cerca del 15 al 20 por ciento de la T_3 circulante proviene de la secreción tiroidea, mientras que el resto se forma en la periferia. Sin embargo, tanto en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo, una fracción mucho mayor de T_3 circulante deriva de la tiroides.

Se producen aproximadamente 30 μg de T_3 al día por desyodinación periférica de T_4 . Este proceso es importante en la regulación global [ver figura 2]. Existen dos desyodinasas. La tipo I se encuentra en el hígado y riñón, y actúa sobre la T_4 circulante para producir T_3 para los tejidos periféricos. Puede ocurrir hipotiroidismo como resultado de una menor actividad de desyodinasas tipo I inducida por deficiencia de selenio, uno de sus componentes. La desyodinasas tipo II se encuentra sobre todo en la hipófisis, el cerebro y la placenta. Es responsable de la monodesyodinación de T_4 en el cerebro, y la T_3 resultante tiene efectos reguladores directos sobre la síntesis de TSH (ver adelante).² La monodesyodinación puede remover el yodo en la posición 5, produciendo T_3 , o el yodo de la posición 3, formando el compuesto denominado triyodotironina inversa (rT_3). La T_3 es la principal hormona con actividad biológica, mientras que la rT_3 es inactiva. El nivel de rT_3 no se cuantifica en el ensayo plasmático. En diversas circunstancias: embarazo, cirrosis, uremia, desnutrición, enfermedades agudas y crónicas, estados tensionales y tratamiento esteroideo, los niveles de T_3 disminuyen y los de rT_3 se elevan. Estos cambios son el resultado, por lo menos en parte, de una producción menor de T_3 y de disminución en la depuración de rT_3 . Aunque se desconoce la importancia biológica de estos cambios, su importancia clínica es innegable. En las situaciones antes mencionadas y sin duda en otras aún no identificadas, los niveles bajos de T_3 no pueden considerarse como evidencias de hipotiroidismo si los niveles de T_4 y TSH son normales [ver adelante, Pruebas de función tiroidea].

Figura 2
Monodesyodinación de T_4

METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas circulantes se encuentran unidas a 3 proteínas plasmáticas. Cerca del 75 por ciento de T_4 y el 70 por ciento de T_3 están unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TGB, por sus siglas en inglés, n. el t.), una glicoproteína de 54 kilodalton (kd) que se encuentra normalmente en concentración de 2 mg/dl. Las dos hormonas están unidas en pequeñas cantidades a la albúmina y a la prealbúmina fijadora de tiroxina. La distribución entre la porción unida a las proteínas y la T_4 libre se inclina a favor de la porción fija, pues solamente el 0.03 por ciento se encuentra en forma de T_4 libre. A una concentración promedio de T_4 total de 6 $\mu\text{g/dl}$, el valor absoluto de T_4 libre es de 2 ng/dl. La T_3 también se une a la TBG, pero la afinidad es menor, con un porcentaje de T_3 libre de 0.30.¹

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA

Existen dos factores principales que influyen en la regulación de la tiroides, la TSH desde la hipófisis anterior³ y los niveles intratiroides de yodo. La TSH es una glucoproteína que se une a un receptor en la membrana lípida de las unidades G acopladas a proteínas.⁴ Al igual que otros receptores, el de TSH tiene una región extracelular, un dominio transmembrana de siete segmentos y una región intracelular que funciona como una adenil ciclasa, esto es, estimula la formación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Este segundo mensajero estimula todos los pasos en el metabolismo del yodo y la hormonogénesis.

La secreción de TSH está regulada por dos factores principales. El principal es el nivel de hormonas tiroideas circulantes. A mayores niveles de hormonas tiroideas circulantes, menor liberación de TSH por la hipófisis, mientras que los niveles bajos estimulan su liberación. La inhibición de la liberación de TSH es controlada por una disminución en la transcripción del ARN mensajero (ARNm).⁵ La concentración intracelular de T_3 en la hipófisis parece ser el regulador específico de la síntesis de TSH. Este nivel está determinado por los valores séricos de T_3 y por la cantidad de T_3 producida en las células a partir de la desyodinación de T_4 .

El segundo mecanismo de control en la producción de TSH es la presencia de un agente hipotalámico neurohormonal, la hormona liberadora de tirotropina (TRH). Se trata de un tripéptido que modula la síntesis y liberación de TSH, alterando sobre todo el punto fijo de retroalimentación negativa de la T_3 y estimulando la transcripción del ARNm de TSH. La TRH actúa a través de los receptores de la superficie celular, pero se desconoce el segundo mensajero.⁶ A su vez, el efecto estimulante de la TRH sobre la TSH puede ser compensado por factores inhibidores como dopamina, somatostatina y glucocorticoides. La secreción de TRH es estimulada por noradrenalina y serotonina, y es inhibida por dopamina y por T_3 . La T_3 inhibe la producción de TRH por supresión del gen del ARNm de TRH.

En la secreción tiroidea también influyen los niveles de los depósitos de yodo intratiroideo, que probablemente modulan el efecto estimulador de la TSH.¹

MECANISMOS DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Múltiples tejidos del organismo, incluyendo el hígado, el corazón, el riñón y el cerebro, contienen nucleoproteínas no histonas que fijan T_3 con una avidez por lo menos 10 veces mayor que para T_4 . El análisis molecular de estos receptores de hormonas tiroideas muestra que son parte de una superfamilia de proteínas receptoras que, en diversas formas, fijan esteroides sexuales, vitamina D, ácido retinoico y T_3 . Los miembros de esta superfamilia muestran similitud estructural notable entre sí y con los proto-oncogenes *c-erb-A*, que también fijan T_3 con una alta especificidad y afinidad.

Los receptores de la hormona tiroidea existen en por lo menos cuatro isoformas: TRa-1, TRa-2, TRb-1 y TRb-2.⁷ Cada proteína receptora tiene un sitio de unión para el ADN y un sitio distinto para la unión de la hormona ligando. El dominio para la unión del ADN incluye dos proyecciones de zinc (estructuras en asa características que contienen ión zinc) cuya secuencia de aminoácidos está rigurosamente conservada. Otras secuencias en el receptor son las responsables de la traslocación de la proteína receptora hacia el núcleo, para su dimerización a la forma activa y para un efecto de transactivación. Cuando está unida a la hormona, el receptor estimula la transcripción del gen y la síntesis subsecuente de proteína, produciendo así el efecto fisiológico. El receptor de T_3 es único entre los miembros de la superfamilia porque permanece unido a la cromatina, incluso en ausencia de la hormona ligando. En esta situación (i.e., cuando el receptor no está unido a T_3), se inhibe la transcripción del gen. Por lo tanto, es posible que la hormona tiroidea y su receptor actúen por regulación positiva y negativa de uno o más genes. El incremento en el ARNm específico producido por la hormona tiroidea puede combinarse con un aumento en la estimulación de la síntesis de ARNm por otros factores. Las relaciones entre estos mecanismos y los efectos de la hormona tiroidea como calorigénesis, crecimiento y diferenciación deben aclararse más.⁸⁻¹⁰

Pruebas de función tiroidea

Los dos objetivos principales de las pruebas de función tiroidea son determinar la cantidad de hormona tiroidea circulante y explicar los resultados obtenidos en la exploración física de la glándula [ver tabla 1].

Tabla 1 Comparación de las pruebas de función tiroidea

<i>Prueba</i>	<i>Objetivo de la determinación</i>	<i>Técnica</i>	<i>Observaciones</i>
T ₄ total en sueros	Niveles de T ₄	Unión competitiva a proteínas Radioinmunoensayo	Detecta >90% de los casos de hipotiroidismo Afectado por fluctuaciones en los niveles de TBG y puede ser falsamente alta o baja La FT₄ sólo constituye una fracción del nivel de T₄
Captación de T ₃ por resina (RT ₃ U)	Evaluación de T ₄ libre	Fijación de T ₃ marcada a la resina contra el suero del paciente	Define si las alteraciones en la T ₄ son de origen tiroideo o por las alteraciones en las proteínas fijadoras de tiroxina
Porcentaje de T ₄ libre (%FT ₄)	Evaluación de T ₄ libre	Diálisis de equilibrio	Mide directamente los niveles de T₄ libre, independientemente de la TBG Difícil desde el punto de vista técnico
T ₃ en suero	Niveles de T ₃	Radioinmunoensayo	Se utiliza para detectar hipertiroidismo Pueden existir valores engañosamente bajos en la cirrosis hepática, uremia o desnutrición (i.e., un valor bajo no siempre indica la existencia del hipertiroidismo) No debe confundirse con la RT₃U

Captación del yodo radioactivo (RAIU)	Valorar la magnitud de la función tiroidea	Medición del porcentaje captado del yodo marcado en un tiempo determinado	Deben establecerse los límites normales en cada grupo de la población Existe la dificultad de distinguir entre valores bajos cuando la ingestión de yodo es alta El hipertiroidismo no siempre produce un aumento en la captación del yodo
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	Niveles séricos de TSH como indicador de la función glandular	Radioinmunoensayo Ensayo Inmunorradiométrico Ensayo quimioluminiscente	Es la prueba más sensible para hipotiroidismo primario (i.e., los niveles de TSH aumentan antes de que disminuyan los de T_4) La prueba convencional no es segura con los niveles bajos de TSH; la prueba inmunorradiométrica sensible mejora la detección de niveles bajos
Gamagrama Tiroideo	Estado funcional de un bocio nodular	Centellografía con radio isótopos	A menudo no se requiere en otro tipo de enfermedades tiroideas
Ultrasonido	Característica de nódulos únicos	Ultrasonido	Permite diferenciar entre nódulos quísticos y sólidos en el 90% de los casos
Anticuerpos séricos	Diagnóstico diferencial entre bocio nodular y tiroiditis	Hemaglutinación Fijación del complemento Anticuerpos antimicrosomales	Títulos altos indican tiroiditis de Hashimoto
Anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides	Detección de enfermedad tiroidea autoinmune		
Anticuerpo estimulante de la tiroides (AcET)	Diagnóstico de enfermedad de Graves	Medición de la activación de la adenilciclasa de células tiroideas	Útiles en casos complejos de hipertiroidismo y embarazo

Inhibidor de la unión de TSH (IUT)	Determinar la etiología del bocio o del hipotiroidismo	Medición del desplazamiento de TSH de las células tiroideas	Diversos anticuerpos pueden ser estimuladores o inhibidores
------------------------------------	--	---	---

PRUEBAS PARA DEFINIR EL ESTADO FUNCIONAL

T₄ total en suero

Los niveles de T₄ total en suero, medidos por unión competitiva a proteínas o mediante radioinmunoanálisis (RIA), reflejan con fidelidad el estado funcional de la glándula. Los niveles de T₄ se encuentran elevados en cerca del 90 por ciento de los pacientes con hipertiroidismo y bajos en alrededor del 85 por ciento de los hipotiroideos. Esta sensibilidad debería hacer que la determinación de T₄ fuera una excelente prueba para detectar hipertiroidismo. Por desgracia, la especificidad del valor de T₄ total en suero es mucho menor. Muchas situaciones elevan el nivel de proteínas fijadoras de tiroxina, sobre todo el nivel de globulina transportadora de tiroxina, que es la principal proteína transportadora de tiroxina, con lo que se elevan los niveles de T₄ en suero [*ver tabla 2*].¹¹ Además, otras muchas situaciones, además del hipertiroidismo, elevan los niveles de T₄ sin alterar el nivel de globulina fijadora de tiroxina; entre ellas se incluye el aumento en la fijación de T₄ a la albúmina, enfermedades agudas no tiroideas y algunos efectos farmacológicos. Pueden realizarse pruebas funcionales adicionales para esclarecer estos cambios en las cifras de T₄. A causa de que la mayoría de las alteraciones de la T₄ total no afectan los niveles de T₄ libre, o no unida (FT₄, por sus siglas en inglés, n. del t.), a menudo resulta de utilidad la medición de este valor, el cual se puede realizar en dos formas: captación de T₃ por resinas (RT₃U, por sus siglas en inglés, n. del t.) y medición directa. La RT₃U o alguna de sus modificaciones son mucho más accesibles que la técnica de medición directa.

Tabla 2 Factores que afectan los niveles sanguíneos la globulina transportadora de tiroxina (TBG)

<i>Factor</i>	<i>Efecto sobre la TBG</i>
Embarazo	
Anticonceptivos orales	
Estrógenos	
Hepatitis infecciosa aguda	
Alteraciones genéticas	o —
Andrógenos	—
Síndrome nefrótico	—
Hipoproteinemia	—
Acromegalia	—

Captación de T_3 por resinas e índice de T_4 libre

La captación de T_3 por resinas (RT_3U) depende de la unión de T_3 marcada a la TBG y a una resina artificial mezclada con el suero del paciente. El grado de unión de T_3 por la resina es inversamente proporcional al número de sitios no ocupados por T_4 en la sangre del enfermo. Esta prueba se utiliza de preferencia para detectar aquellas alteraciones en los niveles sanguíneos de T_4 que no se deben a

enfermedad tiroidea. El índice de T_4 libre (FTI, por sus siglas en inglés, n. del t.) se obtiene al multiplicar la concentración de T_4 en el suero por el valor de RT_3U , y es un buen indicador para interpretar aquellos valores anormales de T_4 producidos por aumento o disminución en los niveles de TBG. Si se han elevado los valores de T_4 , la captación por la resina será baja, en cuyo caso el FTI se encontrará dentro de los límites normales (1.3 a 5.1 unidades), lo que indica que el valor de FT_4 es normal. Por el contrario, un nivel bajo de TBG producirá disminución en el nivel de T_4 total, lo que aumentará la captación por resina. Una vez más, el producto del valor de T_4 , y de RT_3U dará un FTI dentro de límites normales.

Este fenómeno destaca todos los esfuerzos indirectos para determinar el nivel de FT_4 . En cada caso, una alteración en el valor de T_4 producido por un cambio en la fijación producirá una alteración recíproca de la captación por resina. El producto de los dos es un valor de FTI normal, indicativo de que el valor de FT_4 también es normal. Sin embargo, la elevación en la producción de hormonas tiroideas producirá un aumento en el número de sitios de unión de T_4 ocupados y al mismo tiempo un aumento en la RT_3U ; en estos casos el producto de los dos valores indicará que el valor de FT_4 se encuentra elevado. Debido a que las alteraciones en la TBG son frecuentes y requieren la captación de T_3 por resina para su esclarecimiento, muchos laboratorios realizan ambas pruebas en forma rutinaria, entregando el resultado como FTI.¹²

T_4 libre

Para la cuantificación directa de T_4 libre, el porcentaje de T_4 libre (% FT_4) se determina con la técnica de diálisis de equilibrio y después se multiplica por el valor previamente determinado de T_4 :

$$\% FT_4 \times T_4 = FT_4$$

La medición directa es especialmente útil para confirmar el diagnóstico en pacientes hipertiroides con niveles de TBG bajos, por ejemplo por desnutrición. En estos individuos la T_4 parece normal, pero la T_4 libre es alta. La medición directa de la fracción FT_4 es muy difícil, en especial en condiciones como el síndrome del enfermo eutiroides, en el que sería muy valiosa.¹³ Por fortuna, las pruebas sensibles de TSH obvian la necesidad de medir la FT_4 de modo directo.

T_3 sérica y T_3 inversa

La glándula tiroides libera menos del 25 porciento de la T_3 circulante; el resto se produce en forma periférica por la monodesyodinación de T_4 . Los ensayos específicos y sensibles para T_3 son útiles para confirmar o descartar hipertiroidismo en vista de que los niveles de T_3 aumentan antes que los de T_4 . En

algunos casos la T_3 es la única hormona que se produce en exceso. Debe tenerse cuidado al valorar pacientes con tirotoxicosis aguda que pueden tener valores elevados de T_4 y T_4 libre, aunque tengan valores normales de T_3 [*ver adelante*, Hipertiroidismo, Pruebas de laboratorio en el diagnóstico del hipertiroidismo].

El nivel de T_3 puede interpretarse en forma errónea por lo menos en dos circunstancias. En primer lugar, puede estar disminuido en pacientes eutiroideos con cirrosis, uremia, desnutrición y otros trastornos en los que la conversión de T_4 a T_3 está disminuida. En segundo lugar, el nivel de T_3 en suero solamente se encuentra disminuido en cerca del 50 por ciento de los pacientes hipotiroideos. Esto es resultado de la tendencia de los individuos hipotiroideos a producir relativamente más T_3 que T_4 a medida que la glándula es insuficiente.

Aunque todavía no sea un recurso ampliamente disponible, la medición de rT_3 puede esclarecer algunos problemas clínicos. Cuando los niveles de rT_3 , T_3 y T_4 están elevados, se puede suponer que existe sobreproducción hormonal. Un individuo con T_4 normal, T_3 baja y rT_3 elevada, se cataloga como eutiroideo enfermo [*ver adelante*, Síndrome del eutiroideo enfermo].¹

Al indicar las pruebas de función tiroidea es muy importante distinguir el análisis de T_3 de la medición de la captación de T_3 por resina (RT_3U), ya que ambas pruebas se refieren como T_3 , pero son diferentes

Captación de yodo radiactivo

La captación de yodo radiactivo (RAIU, por sus siglas en inglés, n. del t.) mide el porcentaje del yodo radioactivo, utilizado como trazador, que entra en la glándula tiroides en un periodo determinado. Las glándulas hiperactivas muestran mayor avidez por el yodo, mientras que las glándulas hipoactivas muestran menor avidez por el isótopo. Sin embargo, muchas limitaciones han reducido la utilidad de la prueba, por lo que en la actualidad se realiza con menos frecuencia. Por ejemplo, el uso generalizado de yodo en la preservación de alimentos ha producido un aumento en la ingestión habitual de yodo en los Estados Unidos, disminuyendo de esta manera el porcentaje de captación del yodo marcado. Las cifras normales deben establecerse en cada población y en la actualidad son de cinco a 25 por ciento a las 24 horas. Esta disminución en la captación es significativa, pues en la actualidad es mucho más difícil distinguir entre enfermos con valores bajos e individuos sanos con valores en límites normales bajos. Por otra parte, puede existir hipertiroidismo con niveles de captación de yodo radiactivo normales o mínimamente elevados.

Tiroglobulina sérica

Los niveles de tiroglobulina sérica se miden por radioinmunoensayo y hay valores detectables en el 75 por ciento de la población general. Los límites normales oscilan de 0 a 30 ng/ml, con un promedio de 10

ng/ml; los hombres tienen valores ligeramente menores que las mujeres.¹⁴ Los niveles de tiroglobulina están elevados en pacientes con hipertiroidismo o tiroiditis y en muchos enfermos con cáncer tiroideo. En el hipertiroidismo esta elevación se relaciona con un aumento en los niveles de T_3 y T_4 . Sin embargo, en pacientes con tiroiditis existe una disociación, ya que los niveles de T_3 y T_4 suelen encontrarse en límites normales. La utilidad principal del ensayo de tiroglobulina es vigilar la eficacia del tratamiento del cáncer metastásico de tiroides [*ver adelante*, Nódulos, bocio nodular y cáncer de tiroides].

Hormona estimulante del tiroides

La hormona estimulante del tiroides es liberada por la hipófisis y puede ser medida por radioinmunoensayo. Los niveles séricos de TSH casi siempre están elevados en sujetos con hipotiroidismo primario [*ver adelante*, Hipotiroidismo y mixedema]. Una cifra elevada de TSH es la prueba más sensible para detectar hipotiroidismo: el eje hipotálamo-hipófisis es más sensible a disminuciones sutiles en la concentración efectiva de hormonas tiroideas circulantes que cualquier otra parte del organismo. Como resultado, los valores de TSH pueden estar elevados antes de que aparezca cualquier manifestación clínica o de que los exámenes de laboratorio puedan demostrar niveles bajos de T_4 . Este dato ha planteado la duda de que todos los pacientes con elevación de TSH deban considerarse como hipotiroideos. Hasta la fecha, no existe una manera independiente de resolver esta duda.

Prueba con hormona liberadora de tirotropina

Los niveles basales de TSH no siempre distinguen pacientes hipo o hipertiroides, de personas normales. En hipotiroideos, la administración de TRH sintética produce una respuesta más rápida que la liberación normal de TSH, mientras que en los hipertiroides no se observa respuesta. En raros casos, esta prueba puede ser el indicador concluyente de la función tiroidea. Sin embargo, es necesario destacar que los hombres de edad avanzada con frecuencia tienen valores de TSH bajos-normales y una respuesta disminuida o ausente a la TRH.¹⁵ Sin embargo, las pruebas de TRH, han sido sustituidas casi por completo por estudios inmunorradiométricos y otras pruebas de TSH supersensibles.

Determinación de hormona estimulante del tiroides de alta sensibilidad

Como se señaló antes, el radioinmunoanálisis convencional de la TSH no distingue los valores bajos normales de los bajos anormales. Sin embargo, los avances técnicos han aumentado en gran medida la sensibilidad de la prueba de TSH y modificado el método ordinario para las pruebas de función tiroidea.¹⁶ Las nuevas pruebas de TSH más sensibles utilizan dos anticuerpos diferentes, que reconocen distintas porciones de la molécula de TSH.

Cuando el segundo anticuerpo es marcado con yodo radioactivo, la prueba se denomina inmunorradiométrica (IRMA, por sus siglas en inglés, n. del t.). Esta prueba está clasificada como una prueba de TSH de segunda generación y puede distinguir valores en límites bajos normales de los valores

bajos con un umbral de detección de cerca de 0.05 mU/L.¹⁷⁻¹⁹ Cuando el segundo anticuerpo contiene un fluoróforo, una enzima, o una molécula quimioluminiscente, la prueba se denomina prueba de TSH de tercera generación. Las pruebas de tercera generación tienen una sensibilidad de 0.005 mU/L. Estos avances en la sensibilidad son importante clínicamente debido a que las disminuciones no específicas de TSH en un rango de 0.05 a 0.50 mU/L son comunes, pero los valores tirotóxicos reales son menores de 0.005 mU/L y pueden ser detectados por las pruebas para TSH más avanzadas (tercera generación).

Efectos de los fármacos sobre las pruebas de función tiroidea

Los medicamentos alteran con frecuencia los resultados en las pruebas de función tiroidea, como lo hacen en otras áreas de medición de la medicina. Debe considerarse esta posibilidad cuando los resultados clínicos y de laboratorio sean incongruentes.²⁰

PRUEBAS PARA ESTABLECER LA CAUSA DEL BOCIO

Existen varios tipos de pruebas para definir la causa probable de crecimiento tiroideo.

Gamagrafía tiroidea

La gamagrafía con tecnecio (^{99m}Tc) demuestra la capacidad de la glándula tiroides para concentrar yodo; la gamagrafía con isótopos de yodo refleja la concentración y fijación. El tejido hiperfuncional tiroideo rara vez es maligno, mientras que el tejido no funcionante puede ser normal o ser maligno. Es preferible utilizar tecnecio 99 o yodo 123 (¹²³I) en lugar de yodo 131 (¹³¹I), ya que este isótopo expone al paciente a una radiación excesiva.

Ultrasonido

El examen por ultrasonido constituye un recurso valioso en el estudio de las lesiones nodulares del tiroides. La combinación de estudios por ultrasonido en modo A y B proporciona un 90 por ciento de certeza para diferenciar entre nódulos quísticos o sólidos.²¹ Las lesiones quísticas rara vez son malignas y pueden ser tratadas con aspiración por punción percutánea, mientras que un nódulo solitario, sólido y frío es maligno entre el 10 y 30 por ciento de los casos, por lo que debe ser candidato a cirugía.

Anticuerpos antitiroideos

Los anticuerpos contra los componentes del tejido tiroideo suelen encontrarse en el suero de pacientes con hipertiroidismo y casi siempre están presentes en la tiroiditis de Hashimoto. Los títulos altos de anticuerpos son indicadores de tiroiditis de Hashimoto y son muy útiles para hacer el diagnóstico diferencial con cáncer de tiroides en aquellos pacientes con bocio nodular de consistencia suficientemente aumentada como para sospechar neoplasia.

Uso de las pruebas de función tiroidea en la evaluación clínica de los pacientes

La evaluación con pruebas de laboratorio es necesaria en los siguientes casos: (1) detección de hipertiroidismo, (2) detección de hipotiroidismo, (3) interpretación de cambios sorpresivos en los niveles de T_4 y (4) interpretación del bocio [ver tabla 1].

DETECCION DE HIPERTIROIDISMO

La concentración sérica de T_4 se encuentra aumentada en más del 90 por ciento de los pacientes hipertiroides y, debido a esto, la sensibilidad de esta prueba es muy alta. Pero muchos pacientes con hipertiroidismo no son hipertiroides; esto es, la especificidad de la prueba de T_4 total es mucho más baja que su sensibilidad. Por esta razón, el uso combinado del índice de tiroxina libre y la prueba de TSH sensible es el método de elección para el diagnóstico de hipertiroidismo. Los casos esporádicos de hipertiroidismo con una concentración elevada de T_3 pero con una concentración normal de T_4 se detectarán por la disminución en la concentración de TSH [ver adelante, *Pruebas de laboratorio en el diagnóstico del hipertiroidismo*].

DETECCION DE HIPOTIROIDISMO

El signo más temprano en el hipotiroidismo primario, antes de que aparezcan los síntomas clínicos, es la elevación en los niveles séricos de TSH; este aumento ocurre antes de que los niveles de T_3 y T_4 disminuyan hasta límites anormales. De esta manera, cuando se sospeche hipotiroidismo primario o cuando la consistencia de la glándula sea compatible con tiroiditis de Hashimoto, es más sensible la determinación de TSH que la de T_4 . Esta última también brinda información valiosa, por lo que debe solicitarse al mismo tiempo o al recibir el resultado de TSH elevada.

Se supone que el hipotiroidismo secundario, asociado a insuficiencia hipotalámica o hipofisiaria, se debe a la falta de TSH, pero los ensayos actuales de TSH no distinguen entre los niveles bajos anormales y valores bajos dentro de límites normales. Sin embargo, si las cifras de T_4 son bajas, la TSH diferenciará entre insuficiencia hipofisiaria y tiroidea.

INTERPRETACION DE CAMBIOS SORPRESIVOS EN LA T_4

El ensayo para medir T_4 es la prueba de función tiroidea más difundida. Como se ha insistido, sus niveles pueden variar con los cambios en las proteínas fijadoras de tiroxina; por lo tanto, los aumentos y disminuciones sorpresivos en la concentración de T_4 son comunes. Además, muchos medicamentos y enfermedades alteran la unión de la tiroxina. Para aclarar estos problemas son de mayor utilidad el FTI y la prueba de TSH sensible de tercera generación. De hecho, es posible que la prueba de TSH de tercera generación sea la prueba perfecta de la función tiroidea y pueda utilizarse sola. La medición de la TSH con los métodos nuevos confirma el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, y varios grupos han demostrado

su seguridad en una gran variedad de situaciones clínicas.^{22,23} Sin embargo, su mayor costo y la poca seguridad en algunas circunstancias hacen que el uso aislado de la prueba de TSH sensible sea prematuro.²⁴

INTERPRETACION DE UN BOCIO ASIMETRICO

La gramagrafía tiene un papel importante en la interpretación del bocio asimétrico; el gamagrama tiroideo puede establecer el estado funcional de las porciones nodulares de la tiroides y ofrecer una guía para el tratamiento. La determinación de anticuerpos es muy útil, especialmente en pacientes con bocio nodular y firme compatible con tiroiditis, pero con la duda de que corresponda a un tumor maligno. La presencia de títulos altos de anticuerpos es muy compatible con tiroiditis crónica.

RESUMEN SOBRE LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA

Ninguna prueba de función tiroidea es adecuada y útil para todas las circunstancias. Deberá hacerse una evaluación clínica inicial para decidir los exámenes de laboratorio por realizar. La actitud diagnóstica puede resumirse de la siguiente manera:

1. Si después del examen clínico no hay sospecha de enfermedad tiroidea, ni explicación de que la condición del enfermo pueda tener apoyo en una disfunción tiroidea, no es necesario realizar prueba alguna.
2. Si existe sospecha de hiperactividad tiroidea, la prueba de FTI será adecuada en el 90 por ciento de los sujetos, y una medición sensible de TSH suele ser útil para confirmar el resultado.
3. Si se sospecha hipotiroidismo, la medición de T_4 y TSH es el mejor procedimiento.
4. Si se sospecha la presencia de alteraciones en las proteínas fijadoras de tiroxina, podrá confirmarse con la medición de T_4 y la captación de T_3 por resina (RT_3U).
5. Si se palpa asimetría tiroidea, el estudio más útil es la gamagrafía.

La existencia de pruebas sensibles y específicas, y la posibilidad de tratar la disfunción tiroidea, plantea la pregunta de si sería adecuado desde el punto de vista costo-beneficio realizar estudios de detección de enfermedades tiroideas. Una cantidad considerable de artículos indican que el estudio de detección en poblaciones ambulatorias no es útil, mientras que la búsqueda de casos (esto es, el estudio de pacientes que visitan al médico por otras razones) puede ser útil, sobre todo en unidades geriátricas. Los estudios de rutina en pacientes hospitalizados con enfermedades agudas no son eficaces; de hecho, son muy comunes las alteraciones temporales en las pruebas de función tiroidea en esta población por lo que no se recomiendan los estudios de detección.²⁵ Sin embargo, en algunos estudios de escrutinio con FTI se han detectado individuos tanto hiper como hipotiroideos cuya disfunción no se había reconocido por

clínica.¹²

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es un término genérico que describe cualquier situación en la que los tejidos del organismo están expuestos a niveles suprafisiológicos de hormonas tiroideas.

ENFERMEDAD DE GRAVES

La causa más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, también conocida como bocio tóxico difuso. El cuadro clínico característico de hipertiroidismo en un adulto joven es fácil de reconocer: a menudo son mujeres que presentan sudoración, palpitaciones, nerviosismo, irritabilidad, insomnio, temblor fino, diarrea y pérdida de peso, a pesar de manifestar buen apetito. Al examen físico encontramos proptosis moderada, la mirada fija, retracción palpebral, un bocio difuso, de superficie lisa y no doloroso a la palpación, taquicardia, sobre todo después del ejercicio, con ruidos cardiacos aumentados de intensidad, y a menudo se ausculta un soplo sistólico o reforzamiento en el borde esternal izquierdo; además, existe temblor fino, onicolisis y eritema palmar. Se puede auscultar un soplo sobre la glándula y casi siempre está presente un murmullo venoso cervical. Cuando existe este cuadro clínico la enfermedad es fácil de diagnosticar, se confirma con la medición de T_4 , y se trata.

Algunos pacientes con enfermedad de Graves presentan otras complicaciones agregadas. La más molesta es la aparición de exoftalmos severo acompañado de oftalmoplegia, quemosis, conjuntivitis folicular e inclusive pérdida de la vista.²⁶ Los síntomas agregados incluyen dermatopatía, edema pretibial (mixedema), dedos en palillo de tambor y acropaquia en casos más severos. Estos signos y síntomas son conocidos como los aspectos autoinmunes de la enfermedad de Graves, que apoyan aún más la convicción de que este tipo de hipertiroidismo tiene una patogenia autoinmune.

Este concepto de la enfermedad de Graves surgió cuando Adams y Purves demostraron que el suero de muchos pacientes con la enfermedad contenía un factor capaz de estimular la tiroides de ratones y tenía mayor tiempo de duración que la TSH; este factor se denominó factor estimulador de la tiroides de larga duración (LATS, por sus siglas en inglés, n. de t.). Posteriormente, diversos sistemas de análisis mostraron que había dos tipos de anticuerpos contra el receptor de TSH (AcRT) en el suero de los pacientes con enfermedad de Graves.²⁷ Uno de ellos es el anticuerpo estimulador de tiroides (AET), que se identifica por su capacidad para activar adenilciclase y de este modo estimular la función tiroidea. El otro tipo de anticuerpo contra el receptor de TSH puede inhibir la unión de TSH a su receptor, pero no estimula la función de la célula tiroidea; este anticuerpo es denominado inhibidor de la unión de TSH (IUT). Por lo tanto, el término genérico AcRT incluye inmunoglobulinas de diferente potencial y expresión clínica.²⁸ En la sangre de un paciente puede haber más de un tipo de anticuerpo.

Se desconocen los defectos que predisponen al desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune.²⁹ Los mecanismos posibles, que no se excluyen en forma mutua, son: (1) defectos tisulares específicos en la

actividad de los linfocitos T supresores, (2) presentación programada genéticamente de antígenos específicos de la tiroides, y (3) reacciones idiotipo-antidiotipo.³⁰ La evolución común de estos mecanismos propuestos sería la producción de uno o más tipos de AcRT, que daría como resultado la producción autónoma excesiva de hormonas tiroideas.³¹ Esta autonomía explicaría porqué los individuos hipertiroides no responden a las medidas que suelen influir en la producción de TSH. De este modo, no presentan supresión de la función con el tratamiento a base de T_3 y la prueba de TRH no produce respuesta alguna. Pero aún quedan muchas preguntas por contestar: ¿Qué factor acciona la producción de AcRT? ¿De qué manera se relaciona (o justifica) la producción de AcRT con las diversas manifestaciones que acompañan a la enfermedad, como la oftalmopatía y la dermatopatía? ¿Por qué se resuelve con medicamentos antitiroideos o con cirugía? ¿Cuál es la relación del hipotiroidismo con los factores emocionales o con otros factores supuestamente desencadenantes?

Cualquiera que sea la respuesta a estas preguntas, en la enfermedad de Graves se produce un aumento excesivo en la producción de T_3 y T_4 . Las elevaciones de la T_3 en estos pacientes se pueden explicar por un aumento en la secreción y liberación de hormonas tiroideas, sin modificaciones importantes del metabolismo periférico de T_4 .

PROBLEMAS EN EL DIAGNOSTICO DEL HIPERTIROIDISMO

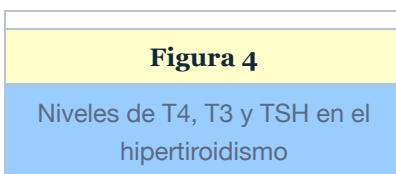
El hipertiroidismo florido es fácil de diagnosticar, confirmar y tratar. Sin embargo, el cuadro clínico de hipertiroidismo es más amplio, por lo que es conveniente considerar las manifestaciones que ayudan al diagnóstico de los casos más sutiles.

Hipertiroidismo en el paciente anciano

En las personas de edad avanzada el cuadro clínico del hipertiroidismo puede estar alterado por muchos factores, siendo el más frecuente la presencia de una cardiopatía de fondo.³² El aumento en el nivel de hormonas tiroideas, insuficiente para producir síntomas por sí solo, produce alteraciones que agravan el estado cardiológico del enfermo. Las manifestaciones más comunes son la aparición o exacerbación de angina de pecho, insuficiencia cardíaca inexplicable y arritmias supraventriculares, sobre todo fibrilación auricular. El problema diagnóstico radica en que el estudio se orienta hacia los datos cardiológicos. Ya que estos sujetos se conocen o son recién diagnosticados como cardiópatas, estos cambios se atribuyen a la evolución de la enfermedad cardíaca, más que a los efectos agravantes del exceso de hormona tiroideas. El diagnóstico correcto también puede pasar desapercibido por la ausencia de bocio, el crecimiento tiroideo ocurre tan sólo en el 20 al 40 por ciento de los pacientes hipertiroides mayores de 70 años.³³

En personas más jóvenes con enfermedad cardíaca ocurre una evolución similar. El hipertiroidismo se caracteriza por desarrollarse en forma paulatina, en un periodo de meses o años [ver figura 4]. En pacientes sin cardiopatías de fondo, el hipertiroidismo por sí solo terminará produciendo síntomas. En

ese momento, en más del 90 por ciento de los casos la T_4 está elevada, confirmando la sospecha clínica. En los individuos con cardiopatías, las elevaciones menos marcadas de las hormonas tiroideas producen síntomas cardiacos y no tiroideos, en algunos casos los niveles de T_4 están dentro de límites normales; solo el aumento en los niveles de T_3 o la disminución en el nivel del TSH revelarán el diagnóstico. En estos pacientes el diagnóstico depende de una actitud compulsiva de parte del clínico, que piense en la posibilidad de que existan factores no cardiacos que exacerben una enfermedad cardiaca ya conocida. Junto con la fiebre, anemia, infecciones ocultas, trastornos paroxísticos del ritmo cardiaco, anoxia y tromboembolia pulmonar, el hipertiroidismo debe considerarse como un factor potencialmente exacerbante. Los datos clínicos pueden ser mínimos y es prudente la medición de T_3 y T_4 o realizar una prueba de TSH sensible en todos los enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva de causa desconocida, fibrilación auricular de reciente aparición o agravamiento inexplicable de la angina de pecho. La mayoría de las determinaciones serán normales, pero podrá detectarse a algunos sujetos con tirotoxicosis curable.



Las arritmias asociadas al hipertiroidismo no son tan benignas como se piensa.

En una serie de 262 individuos con hipertiroidismo y fibrilación auricular, 21 tuvieron 26 episodios de embolia arterial. Además, el hipotiroidismo severo, por sí solo, puede producir insuficiencia cardiaca congestiva (v.gr., sin cardiopatía primaria).³⁴

Hipertiroidismo monosintomático

El exceso de hormonas tiroideas suele producir múltiples síntomas y signos. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad destaca por un síntoma, el cual es confundido con otras enfermedades que lo producen. Algunos ejemplos notables son: miopatía, inanición, disfunción gonadal y cambios de personalidad.

Miopatía La debilidad muscular es típica del hipertiroidismo. En algunos enfermos, particularmente hombres de edad avanzada, este síntoma es severo y los signos sobresalientes son debilidad muscular simétrica y atrofia de grandes músculos; en algunas ocasiones se afecta la respiración. Por razones desconocidas, estos sujetos se caracterizan por presentar bocios pequeños y ausencia de síntomas oculares.

Inanición El hipermetabolismo y la pérdida de peso son manifestaciones comunes en el

hipertiroidismo. En algunas personas seniles predomina la pérdida ponderal y el hipermetabolismo se reconoce con dificultad. Los factores que contribuyen a la pérdida de peso son anorexia (que es cada vez mayor), deficiencias vitamínicas, diarrea y congestión hepática. Los exámenes de laboratorio pueden ser confusos en el individuo desnutrido, ya que la TBG y la T_4 pueden estar normales, incluso por debajo de límites normales, a consecuencia de la pérdida proteica y de la afección hepática. En estos casos las claves para el diagnóstico serán el aumento en la FT_4 o la T_3 . La elevación de T_3 tiene particular importancia porque en enfermedades crónicas y desnutrición sin hipertiroidismo, los niveles de T_3 a menudo están bajos. De hecho, un nivel de T_3 en límites normales en una persona enferma indica hipertiroidismo; este resultado se produce por el incremento en el nivel de T_4 combinado con un bloqueo en el 5' desyodinación.³⁵

Disfunción gonadal En algunos pacientes el síntoma inicial puede ser un cambio en la función reproductiva. En las mujeres la alteración gonadal consiste en oligomenorrea. En los hombres puede ser impotencia o ginecomastia y los niveles séricos de estrógenos, testosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales pueden estar significativamente elevados. Sin embargo, la cantidad de testosterona no unida a las globulinas está disminuida, y el nivel de testosterona libre suele ser normal.³⁶

Cambios de personalidad El nerviosismo y la irritabilidad son casi rutinarios en el hipertiroidismo, pero en algunos enfermos los cambios mayores en la personalidad dominan el cuadro clínico. La psicosis franca es rara, aunque pueden ocurrir trastornos serios de personalidad. La parálisis periódica tirotóxica asociada con hipocalemia es rara en los Estados Unidos, pero es más frecuente en poblaciones asiáticas.³⁷

VARIANTES DEL HIPERTIROIDISMO

Otras situaciones de hiperfunción tiroidea no son debidas a mecanismos de autoinmunidad y son síndromes diferentes con correlación clínica y patológica específica. En esta sección se revisan y se comparan con la enfermedad de Graves, para destacar sus características diagnósticas.

Bocio tóxico nodular

Aunque el conocimiento sobre la enfermedad de Graves ha crecido, no ha ocurrido un adelanto comparativo en la interpretación del bocio tóxico nodular.³⁸ El cuadro clínico es muy característico; en muchos casos el bocio ha estado presente por años y los resultados previos de las pruebas de función tiroidea han sido normales, aunque ensayos más sutiles de supresión dan resultados anormales en la cuarta parte de los casos. En forma gradual y autónoma se desarrolla una producción excesiva de hormonas tiroideas.³⁹ En sujetos de edad avanzada con enfermedades subyacentes en otros sistemas pueden aparecer los síntomas confusos anteriormente señalados. La glándula muestra una mezcla variable de hiperplasia, involución, fibrosis y calcificación. Con más frecuencia que en la enfermedad de Graves, la T_4 no se encuentra elevada y los elementos diagnósticos son la elevación de la FT_4 y de T_3 , o

un nivel suprimido de TSH. La captación de yodo radioactivo generalmente se encuentra dentro de límites normales; valores bajos hasta del 10 al 20 porciento son compatibles con el diagnóstico de bocio tóxico nodular.

Nódulo de Plummer o adenoma tóxico

El síndrome de Plummer puede ser una variante del bocio tóxico nodular, en el que el hipertiroidismo se debe a hiperproducción de hormonas tiroideas por un solo adenoma, conocido como adenoma tóxico. En consecuencia, la actividad tiroidea y la producción de TSH están suprimidas. Al examen físico es característica la presencia de un abultamiento aislado en una tiroides atrófica. El gamagrama confirma que el resto de la glándula se encuentra inactiva y que toda la captación del radioisótopo está en la masa palpable. La repetición del gamagrama después de la administración de TSH (v.gr., *Thytropar*, 10 unidades por vía intramuscular) a menudo demuestra captación en el resto de la glándula. El nódulo de Plummer es la forma de hipertiroidismo con mejor pronóstico porque su eliminación con yodo radioactivo o quirúrgica restablece la función normal en la porción restante de la glándula, y casi no existe riesgo de recurrencia o de hipotiroidismo después del tratamiento.⁴⁰

Hipertiroidismo de resolución espontánea

Se ha descrito un síndrome de hipertiroidismo que se resuelve espontáneamente y que acompaña a las tiroiditis [ver adelante, Tiroiditis].

Hipertiroidismo enmascarado por fármacos

El término hipertiroidismo enmascarado se ha utilizado para describir aquellos pacientes cuyos síntomas son causados por hiperactividad tiroidea, pero sin indicar un origen tiroideo específico. El uso de betabloqueadores puede enmascarar muchos de los síntomas del hipertiroidismo. Los pacientes que toman betabloqueadores y llegan a desarrollar hipertiroidismo, manifiestan algunas palpitaciones, taquicardia, sudoración o temblor; los síntomas iniciales suelen ser pérdida de peso inexplicable o cambios de personalidad. La exploración física puede ser normal a menos de que existan signos oftalmológicos o bocio. Por fortuna, las pruebas de laboratorio para el hipertiroidismo no se afectan por los betabloqueadores y, por lo tanto, pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico.

Formas más raras de hipertiroidismo

Existen algunas formas más raras de hipertiroidismo. El fenómeno de Jod-Basedow consiste en la presencia de hipertiroidismo precipitado por una exposición aguda y abundante de yodo. Fue reconocido por primera vez en Europa en el siglo XIX y se observa en países con dietas deficientes en yodo; en los Estados Unidos se presenta ocasionalmente en personas con bocio. El factor común parece ser la existencia anterior de hiperplasia tiroidea, o de adenomas, probablemente con flujo sanguíneo aumentado.⁴¹ Bajo estas condiciones, cuando el enfermo ingiere grandes cantidades de yodo, ocurre una

sobreproducción hormonal, lo que da como resultado la aparición aguda de los síntomas de hipertiroidismo. Además del yodo medicinal o de los yoduros, pueden estar implicados medios de contraste radiológico y los medicamentos que contienen yodo como la amiodarona (ver adelante). De hecho, la amiodarona causa hipertiroidismo e hipotiroidismo como complicación de su uso. El antecedente de la ingesta de yodo o la exposición al mismo, junto con la presencia de bocio, sugiere el diagnóstico del fenómeno de Jod-Basedow; aunque los niveles de T_4 generalmente están elevados, los de T_3 se mantienen normales y la RAIU es baja.

El antiarrítmico amiodarona tiene varios efectos sobre la función tiroidea. En individuos eutiroideos a menudo existe aumento en el nivel de T_4 libre, disminución del valor de T_3 libre y reducción en la unión de T_3 a los receptores nucleares.⁴² Sin embargo, en regiones con ingestión baja de yodo se desarrolla hipertiroidismo en forma paulatina en cerca del 10 por ciento de los sujetos tratados con amiodarona, que presentan un nivel elevado de T_4 y cifras normales o aumentadas de T_3 . En ocasiones el hipertiroidismo es severo en estos pacientes, en especial cuando no logra corregirse su cardiopatía de fondo.⁴³ La captación de yodo radiactivo es baja en pacientes sin bocio, pero puede ser normal y algunas veces elevada en los que tienen bocio difuso o nodular.⁴⁴

Todas las formas de hipertiroidismo pueden ocurrir o recurrir durante el embarazo, pero algunas variantes alutolimitadas se asocian con la hiperemesis gravídica.^{45,46} En los pacientes con este padecimiento existe una correlación directa entre el hipertiroidismo y la gravedad del vómito y de los trastornos metabólicos asociados. Los niveles altos de gonadotropina coriónica humana (GCH) parecen ser responsables de la estimulación tiroidea, y el trastorno desaparece alrededor de la semana 18 de gestación.

Las mujeres con mola hidatidiforme muestran en ocasiones un síndrome de hipertiroidismo sin fenómenos autoinmunes acompañantes. La mola aparentemente secreta una sustancia tirotrópica que induce hiperplasia y sobreproducción tiroidea. La naturaleza química del compuesto responsable no ha sido aún establecida. La sustancia tirotrópica puede ser la gonadotropina coriónica humana que, por su similitud molecular con la tirotropina, se fija al receptor de la TSH y promueve la producción de AMPc. Alternativamente, puede participar un compuesto diferente o una forma modificada de la GCH.

El hipertiroidismo facticio es raro pero importante, tiende a ocurrir entre el personal médico o en las familias de sujetos con enfermedades tiroideas. El abuso de tiroxina o triyodotironina es la causa del síndrome. No hay diferencias clínicas con los otros tipos de hipertiroidismo, aunque la taquicardia y cefalea parecen ser más frecuentes con el abuso de T_3 . Los datos importantes son la ausencia de síntomas y signos oculares diferentes a la mirada fija y aumento en la fisura palpebral, ausencia de bocio y de fenómenos de autoinmunidad, así como la presencia de síntomas neuróticos. La RAIU es baja y, si el individuo está tomando tiroxina, los niveles de T_4 y T_3 se encontrarán altos; si solamente está tomando triyodotironina, la T_3 estará alta y la T_4 baja.⁴⁷ En ambos casos la TSH estará suprimida.

Por último, se ha notificado en una serie la asociación de enfermedad tiroidea con el desarrollo de AcTR en el 2.5 por ciento de los pacientes tratados con interferón alfa recombinante para la hepatitis viral crónica. Se desarrolló hipertiroidismo en tres de seis pacientes, dos de los cuales tenían niveles detectables de inmunoglobulina estimuladora del tiroides (IgET). En otros tres pacientes se presentó hipotiroidismo asociado con niveles altos de anticuerpos antitiroideos. Es necesario vigilar estos datos preliminares, en especial porque los trastornos tiroideos no remitieron después de suspender el tratamiento con interferón, por lo que se requirió tratamiento activo.⁴⁸

Secreción inapropiada de TSH

El aumento en los niveles séricos de tiroxina libre inhibe en condiciones normales a la TSH, ésta no suele detectarse en los pacientes con hipertiroidismo. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los informes de casos con hipertiroidismo que tienen niveles detectables o elevados de TSH.⁴⁹ El ejemplo más claro es el de los enfermos con adenomas hipofisarios productores de TSH, que como consecuencia producen elevación en la producción de hormonas tiroideas; estos sujetos no presentan los fenómenos autoinmunes de la enfermedad de Graves y pueden tener signos compatibles con un tumor hipofisario, como cefalea o defectos en los campos visuales. Sus niveles de TSH se encuentran elevados y no se elevan con la prueba de TRH. Deben realizarse estudios neurorradiológicos, sobre todo tomografía computada, en aquellos pacientes hipertiroides cuyos niveles de TSH no son suprimibles.⁵⁰

En enfermos sin tumores la secreción inapropiada de TSH se produce como consecuencia de resistencia a los efectos de las hormonas tiroideas. Cuando esta resistencia se limita a la hipófisis, la secreción persistente de TSH y hormonas tiroideas producirá hipertiroidismo clínico. Cuando la resistencia es general, el individuo se mantiene eutiroides, aunque los valores de TSH, T_4 y T_3 se encuentren elevados. En otra parte del capítulo se analiza la resistencia generalizada a las hormonas tiroideas [*ver adelante*, Hipotiroidismo y mixedema].

PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DEL HIPERTIROIDISMO

Las pruebas funcionales que se llevan a cabo para el diagnóstico de las enfermedades tiroideas ya fueron discutidas [*ver antes*, Uso de las pruebas de función tiroidea en la evaluación clínica de los pacientes]. A continuación se resumirán los principios específicos aplicables al hipertiroidismo:⁵¹

1. Para confirmar un hipertiroidismo obvio, la medición de T_4 es la prueba más simple y más utilizada.
2. Si el paciente está recibiendo cualquier medicamento que pudiera alterar los niveles de TBG o tiene alguna enfermedad que altere estas proteínas, se necesitará la realización simultánea de la RT_3U con el fin de calcular el nivel de FT_4 ; se pueden realizar otras pruebas que proporcionan un cálculo derivado del nivel de T_4 libre. En ocasiones, resulta útil determinar el valor real de T_4 libre.

3. Cuando el objetivo es descartar el diagnóstico de hipertiroidismo, la prueba de TSH sensible es la mejor: un valor normal, combinado con una FTI normal, es suficiente para descartar este diagnóstico.
4. Una enfermedad recientemente descrita, llamada hipertiroidismo disalbuminémico familiar (HDF) puede también causar elevación en la T_4 . Los pacientes con HDF son eutiroideos y tienen bocio o signos oculares, la elevación de la T_4 es debida a una variante de albúmina sérica, que tiene mucho mayor afinidad por la T_4 ; los resultados de T_4 y del índice de tiroxina libre se encuentran elevados, sugiriendo la presencia de hipertiroidismo, pero la FT_4 real, la T_3 sérica y la prueba de TSH son normales, permitiendo el diagnóstico de esta alteración.
5. La RAIU no suele ser necesaria para confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo y por esta razón ha sido eliminada del estudio. Sin embargo, la creciente frecuencia de tiroiditis con hipertiroidismo es una indicación actual para realizar la prueba, no para determinar la presencia, sino el tipo de hipertiroidismo.
6. La prueba de TSH extremadamente sensible está suprimida en más del 98 por ciento de los pacientes hipertiroides. En la actualidad constituye la prueba más sensible.⁵²

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

Existen tres recursos principales disponibles para el tratamiento del hipertiroidismo: fármacos antitiroideos, tiroidectomía subtotal y yodo radioactivo. Hay varios factores que influyen en la selección de la terapéutica adecuada para cada caso.

Fármacos antitiroideos

Los fármacos antitiroideos son reversibles, eficaces en la mayoría de los casos y, en general, seguros; bloquean principalmente la oxidación del yodo y su incorporación en los residuos de tirosina.⁵³ El propiltiouracilo, en dosis inicial de 100 mg cada 8 horas, o el metimazol, en dosis de 100 mg cada 12 horas, convertirán a casi todos los pacientes en eutiroideos en uno a seis meses. Con el objetivo de simplificar el tratamiento y estimular la aceptación, puede administrarse una sola dosis de metimazol (en dosis de 20 a 40 mg) en todos los casos, excepto en los más floridos.⁵⁴ Es probable que el metimazol sea preferible al propiltiouracilo en la mayoría de los pacientes porque puede administrarse una vez al día, produce menos efectos adversos y es más barato.⁵⁵ El propiltiouracilo es preferible durante el embarazo y quizá para el tratamiento de la tormenta tiroidea (ver adelante). Además de su efecto bloqueador de la síntesis hormonal, el metimazol aumenta el número y la actividad de las células T supresoras y disminuye la actividad de las células T cooperadoras.⁵⁶ Como resultado, inhibe la producción de anticuerpos antimicrosomales y antirreceptores de TSH.

Las únicas complicaciones importantes de los medicamentos antitiroideos son las alérgicas: menor o mayor grado de erupciones cutáneas y agranulocitosis, efecto colateral raro pero potencialmente grave.

La agranulocitosis aparece con más frecuencia en sujetos mayores de 40 años que han recibido más de 30 mg de metimazol al día; asimismo, dosis comunes de propiltiouracilo en individuos mayores pueden causar agranulocitosis.⁵⁷ Todas estas complicaciones tienden a resolverse en forma espontánea si se suspende el medicamento con prontitud.

Existen varias sutilezas al utilizar las drogas antitiroideas. Si después que el individuo se encuentra eutiroides se mantiene la dosis inicial con que se logró este objetivo, el paciente desarrollará síntomas de hipotiroidismo. Pueden desarrollarse cualquiera de los síntomas típicos, pero algunos de ellos, como las artralgias, parestesias, calambres musculares y la aparición de bocio, son más comunes en pacientes con hipertiroidismo de reciente diagnóstico que se vuelven hipotiroideos con rapidez. Para evitar esto, cuando el enfermo ha entrado en la fase eutiroides o cuando los niveles de TSH (que se encontraban suprimidos por el estado tóxico) comienzan a elevarse, se pueden adoptar dos conductas: agregar al tratamiento 0.1 mg de tiroxina al día o disminuir la dosis de medicamentos antitiroideos. Puede lograrse una combinación adecuada de medicamento antitiroideo y remplazo con tiroxina si se mantiene la TSH entre 1 y 5 µg/L.⁵⁸ Este esquema se continúa durante un año, seguido de seis meses de tiroxina sola. Con este programa se reducen en forma dramática las recurrencias del hipertiroidismo. La alta frecuencia de recurrencia ha constituido un problema cuando se elige el tipo de tratamiento farmacológico.⁵⁹

Varios estudios han encontrado que el tratamiento antitiroideo administrado durante 18 meses produce más remisiones que el tratamiento durante seis meses, o menos.⁶⁰ Los factores de buen pronóstico para una remisión permanente son: evolución corta, enfermedad leve y bocio pequeño, este último es el más útil.⁶¹

Se han realizado innumerables intentos para poder predecir con certeza la recurrencia una vez suspendido el tratamiento, con pruebas de supresión tiroidea, estimulación con TRH y medición de AcRT durante el tratamiento o poco después de haberlo suspendido. En general, si la captación de yodo radiactivo disminuye, si la función tiroidea es supresible o si los niveles de AcRT regresan a la normalidad, existen buenas perspectivas de obtener una remisión sostenida una vez suspendido el tratamiento. Estos intentos en la predicción de la recurrencia tienen un valor limitado si solamente se planea un solo ciclo de tratamiento. El autor prefiere limitar el uso de fármacos antitiroideos a personas de menos de 30 años, especialmente mujeres con enfermedad de reciente instalación y bocio pequeño. Administra fármacos durante un año, agregando tiroxina suplementaria en las dosis que sean necesarias y después suspende ambos medicamentos y observa la evolución del paciente. Si se presenta recurrencia, está indicado el tratamiento quirúrgico.

La utilización de agentes beta bloqueadores como tratamiento adjunto del hipertiroidismo es importante.⁶² Sin alterar la función básica de la glándula y los resultados de las pruebas de función tiroidea, estos fármacos reducen muchos los síntomas, como las palpitaciones, diaforesis profusa, taquicardia, nerviosismo y el temblor fino de las manos. Permiten que los pacientes se sientan mejor mientras se espera la aparición de los efectos del tratamiento hipertiroides, ya sea con fármacos o ablativo. En estados hipertiroides transitorios, como el hipertiroidismo de resolución espontánea o

durante el posparto, se pueden utilizar estos agentes como tratamiento único. Asimismo, deberán tomarse en cuenta sus contraindicaciones, como el asma y la insuficiencia cardíaca. Las dosis habituales diarias son 200 mg de atenolol, 80 mg de nadolol o 160 mg de propranolol. En algunas ocasiones se requieren dosis mucho mayores de propranolol.

Tiroidectomía subtotal

La tiroidectomía subtotal es un procedimiento antiguo para tratar el hipertiroidismo. Por razones desconocidas, la extirpación extensa pero incompleta de la glándula induce remisión en la mayoría de los casos con enfermedad de Graves. Es una operación difícil y los cirujanos jóvenes, aún graduados de buenos programas de entrenamiento quirúrgico, tienen poca experiencia en su realización. Aún en buenas manos, existe el riesgo de la aparición de mixedema y el control inadecuado o la recurrencia del hipertiroidismo. Son complicaciones adicionales la hemorragia, el hipoparatiroidismo y el daño a los nervios laríngeos recurrentes; que son poco frecuentes cuando el cirujano tiene experiencia.

Hasta cerca de 1980 la mayoría de los pacientes hipertiroides se volvían eutiroideos antes de la cirugía mediante la combinación de drogas antitiroideas y de yoduro de potasio, este último administrado siete a 10 días antes de la cirugía. Los pacientes eutiroideos tenían un riesgo menor de presentar tormenta tiroidea inducida por la cirugía; el yodo también reducía la vascularidad de la glándula tiroidea. La introducción del propranolol hizo que se utilice como única forma de preparación para la tiroidectomía subtotal.^{63,64} Las ventajas sustanciales de esta forma terapéutica incluyen preparación rápida para la cirugía, menor pérdida de sangre en comparación con la preparación a base de fármacos antitiroideos y yodo, y ausencia de la exacerbación posoperatoria del hipertiroidismo. Sin embargo, este método requiere de un excelente trabajo en equipo por parte del anestesiólogo y el cirujano, administración cuidadosa de propranolol en el preoperatorio y posoperatorio inmediato, y administración cuidadosa de atropina para contrarrestar la bradicardia inducida por el propranolol. Es más fácil emplear un agente betabloqueador de acción prolongada como el nadolol, que el propranolol, porque el nivel de nadolol en sangre es más predecible y puede administrarse a la mañana siguiente de la cirugía, en lugar de hacerlo inmediatamente después de la misma. Al parecer, la preparación rápida para la cirugía, únicamente con betabloqueadores, da buenos resultados en pacientes con hipertiroidismo leve o moderado. En casos más graves, el agregar yodo durante 10 días antes de la cirugía reduce el nivel elevado de tiroxina al límite normal y con ello disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con el hipertiroidismo.⁶⁵

Es importante recordar el riesgo de hipotiroidismo posoperatorio permanente. La incidencia de hipotiroidismo posoperatorio (dos a tres por ciento al año) es muy similar a la incidencia de hipotiroidismo después de la administración de dosis bajas de yodo radioactivo. En las series de la Clínica Mayo, más del 75 por ciento de los casos son, por lo menos, hipotiroideos químicos o subclínicos cinco años después de la tiroidectomía. La tendencia hacia el hipotiroidismo puede estar relacionada con la naturaleza intrínseca de la enfermedad de Graves de abatirse con el tiempo. Dos estudios de seguimiento de pacientes que fueron tratados en forma satisfactoria con fármacos antitiroideas y recibieron tratamiento subsecuente, mostraron que un porcentaje significativo desarrolló hipotiroidismo

varios años después. De esta manera, cualquiera que haya sido el tratamiento, el enfermo con hipertiroidismo debe seguir indefinidamente en control para observar si se presenta una recurrencia o hipotiroidismo.

Tratamiento con yodo radiactivo

La entrada preferente de yodo en la glándula tiroides y la existencia de un isótopo (^{131}I) con una distancia de penetración corta ha permitido un método especial para aplicar radiación en dosis elevadas al tejido deseado sin afectar el resto del organismo.⁶⁶ Probablemente más de un millón de pacientes han sido tratados con yodo radiactivo, el cual ha sido utilizado desde mediados de la década de los años cuarenta. La experiencia puede ser resumida de la siguiente manera:⁶⁷⁻⁶⁹

1. La mayoría de los sujetos con hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves y sólo un porcentaje ligeramente menor de individuos con bocio tóxico nodular, se convierten a eutiroides con el tratamiento con yodo radiactivo cuando la dosis es adecuada.
2. Se evitan las complicaciones quirúrgicas como hemorragia, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes.
3. Todos los programas eficaces de tratamiento se asocian con riesgo de hipotiroidismo, que se puede desarrollar durante el primer año o en un periodo prolongado de tiempo.
4. No existe un incremento en la incidencia de cáncer de tiroides, leucemia o el desarrollo de otras neoplasias en enfermos tratados con yodo radiactivo.
5. No se ha documentado daño genético; sin embargo, los estudios de daño genético inducido por radiaciones nunca han mostrado un umbral por abajo del cual no hay riesgo. De esta manera, no se pueden excluir lesiones no detectadas.

Por consiguiente, desde el punto de vista del paciente, la administración de yodo radiactivo sólo se relaciona con dos riesgos: el daño genético a los gametos, desconocido y no cuantificable, probablemente de mayor importancia en mujeres, y el posible desarrollo de hipotiroidismo. La frecuencia de hipotiroidismo inmediato y su incidencia anual son proporcionales a la dosis de yodo radiactivo: la dosis más pequeña (3 a 6 mCi) produce tasas de curación inicial más bajas y menor incidencia de hipotiroidismo temprano que dosis mayores.⁷⁰ Algunos médicos consideran que la frecuencia elevada de hipotiroidismo relacionado con dosis más altas (mayores de 10 mCi) es una complicación inevitable del tratamiento eficaz.

La característica principal del hipotiroidismo inducido por yodo radiactivo es su aparición sutil y tardía. Los síntomas insidiosos del hipotiroidismo no son molestos, aunque pueden incluir cierto grado de apatía que retarda su identificación y produce incapacidad por periodos importantes. Si se mantiene la

vigilancia prolongada y cuidadosa, incluyendo la realización de mediciones regulares de TSH, se reducirá al mínimo el riesgo de que no se detecte la presencia de hipotiroidismo. Tal seguimiento constituye una responsabilidad que debe asumirse cuando se ofrece tratamiento supresor para el hipertiroidismo.⁷¹

Selección del tratamiento en el hipertiroidismo

Debido a las opiniones inciertas y conflictivas en la literatura, surge la pregunta ¿existen algunas guías generales para seleccionar la terapéutica adecuada en cada individuo? Ciertamente nadie utiliza el yodo radiactivo durante el embarazo y casi todos los médicos lo usan en individuos que han presentado recurrencias después de la cirugía. Hay también un acuerdo casi universal de que el yodo radiactivo es el tratamiento de elección para mayores de 40 años, pudiendo utilizarse en dichos pacientes fármacos antitiroideos al inicio para disminuir la sintomatología cardíaca y respiratoria. Para todos los otros casos es necesario evaluar las circunstancias individuales, exponer las opciones y proveer un seguimiento regular para mantener al paciente eutiroideo y protegido del riesgo de hipotiroidismo. Dos encuestas realizadas a especialistas en tiroides muestran las selecciones de tratamiento prevalecientes.⁷² En ambas encuestas se pidió a los médicos que indicarán el tratamiento en pacientes hipotéticos. En los pacientes mayores de 40 años el tratamiento con yodo radioactivo fue el más favorecido, seguido por el uso de fármacos antitiroideos y por último la cirugía. En las mujeres menores de 30 años, casi dos terceras partes de los médicos entrevistados eligieron el tratamiento con fármacos antitiroideos.

La tiroidectomía subtotal es eficaz en pacientes que se muestran aprehensivos hacia el tratamiento con yodo radiactivo y aquellos que no son candidatos a la utilización de fármacos. Se considera que la tiroidectomía es una opción excelente para mujeres jóvenes que desean estar libres de la enfermedad y quieren procrear sin la preocupación de los posibles efectos genéticos del yodo radiactivo.

El hipertiroidismo que aparece durante el embarazo a menudo no requiere tratamiento, ya sea porque la enfermedad es leve o porque algunas veces se resuelve en forma espontánea.⁷³ Cuando el tratamiento llega a ser necesario, se prefiere la administración de propiltiouracilo, 200 a 400 mg al día en dosis divididas. Se recomienda suspender o disminuir al mínimo el tratamiento con medicamentos en el último trimestre del embarazo, para evitar el paso transplacentario de éstos y el riesgo de hipotiroidismo o bocio en el feto.^{74,75} Se ha reportado que la tiroxina (0.1 mg/día) reduce mucho la recurrencia posparto del hipertiroidismo.^{76,77} Si el bocio de la madre es grande, lo que indica que la suspensión de los fármacos en el último trimestre producirá una exacerbación importante, es mejor volverla eutiroidea con medicamentos antitiroideos y realizar tiroidectomía subtotal en el segundo trimestre.

Debe medirse la concentración de AcRT en el último trimestre del embarazo en las mujeres que tienen o que tuvieron enfermedad de Graves. Las concentraciones altas de estimulador tiroideo indican que el feto o el recién nacido puede tener hipertiroidismo transitorio por la transferencia transplacentaria de AcRT y esto es una indicación de consulta endocrinológica pediátrica.

Al escoger el tratamiento para el hipertiroidismo las consideraciones individuales son importantes. En

esta enfermedad, como en muchas otras, es práctico informar ampliamente al paciente sobre las opciones de tratamiento y dejarlo a él que participe en la decisión. Se debe ser cauteloso, ya que los hipertiroides son nerviosos e irritables y la presentación de las opciones de tratamiento, de sus implicaciones, así como la solicitud de su elección, puede acarrear problemas. Una solución simple a esto puede ser iniciar con fármacos antitiroideos y una vez que el enfermo se encuentre eutiroideo, se plantean y discuten las opciones de tratamiento. Esto deja que los sujetos adquieran calma y una perspectiva que les permita tomar un papel responsable y compenetrado en su tratamiento. A causa de que la mejoría se presenta tan pronto como se inician los fármacos antitiroideos, no hay pérdida de tiempo para elegir el tipo de tratamiento definitivo.

La mayoría de los pacientes puede ser tratado en forma ambulatoria y sin gran alteración en sus actividades cotidianas. Sin embargo, algunos se encuentran desnutridos y otros con complicaciones cardíacas agudas; para ambos casos, una selección juiciosa entre las siguientes modalidades suplementarias puede modificar mucho la velocidad de recuperación y la morbilidad temporal:

1. Reposo en cama: una medida que tiene gran valor en el abatimiento de la severidad de las complicaciones cardíacas como angina de pecho e insuficiencia cardíaca.
2. Suplementos alimenticios: especialmente de proteínas y vitaminas del complejo B.
3. Sedación: con fenobarbital, clordiacepóxido o un fármaco similar.
4. Propranolol: administrado con los lineamientos antes descritos (la reserpina no debe utilizarse junto con el propranolol).

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de hipertiroidismo, tanto el clínico como el enfermo deberán comprometerse a un seguimiento de por vida. Debe establecerse y seguirse un calendario de visitas regulares en forma estricta. Deben aplicarse métodos sensibles en la detección del hipotiroidismo, como los niveles de TSH. Sin embargo, hay diferencias de opinión acerca del significado de los niveles moderadamente elevados de TSH: aunque pueden indicar hipotiroidismo y aunque algunos expertos manifiestan que es una evidencia intrínseca de hipotiroidismo, al menos a nivel hipofisiario, puede persistir una elevación leve de la TSH por largo tiempo sin evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo. No es crucial iniciar la terapia sustitutiva a la primera observación de una TSH elevada, a menos de que exista evidencia clínica de anormalidades acompañantes.

Tratamiento de la tormenta tiroidea

Algunos pacientes desarrollan exacerbaciones severas del hipertiroidismo, que son conocidas con el nombre de tormenta tiroidea.⁷⁸ El trastorno es difícil de precisar en forma correcta, y como resultado, la incidencia en la literatura varía ampliamente. Probablemente el término deberá restringirse a los casos severos y postrantes caracterizados por fiebre, taquicardia severa, diaforesis profusa e inquietud notable,

que ocasionan, si no se corrigen, deshidratación y choque. La tormenta tiroidea raramente es la primera manifestación de un hipertiroidismo. Sin embargo, puede ser la que obligue al enfermo a buscar atención médica. Comúnmente sobreviene en el curso de un hipertiroidismo poco sintomático, ocasionada por algunos de los siguientes factores desencadenantes: infecciones, cirugía tiroidea o no tiroidea, suspensión del tratamiento parcialmente eficaz con drogas antitiroideas, traumatismo de la glándula tiroidea o después de tratamiento con yodo radiactivo en dosis altas.

Si se conoce la enfermedad tiroidea previamente, el diagnóstico de la complicación no tendrá ninguna dificultad, Sin embargo, si ésta no es reconocida en forma oportuna, la identificación y el tratamiento de la tormenta tiroidea puede retrasarse.^{79,80} El diagnóstico de esta complicación se facilita pensando que el sujeto "se está quemando" la fiebre es desproporcionada a la infección, la taquicardia es desproporcionada a la fiebre y la inquietud y el temblor de las extremidades se presenta sin explicación lógica. Una vez considerado el diagnóstico, deberán medirse TSH, T_4 , T_3 y captación de T_3 por resina, e iniciar inmediatamente el tratamiento antitiroideo, sin esperar los resultados de laboratorio. El siguiente protocolo de tratamiento suele producir una mejoría rápida:

1. Propiltiouracilo, 100 mg administrados por vía oral o por sonda nasogástrica cada seis horas.
2. Yoduro de sodio, 0.5 g IV cada 12 horas, administrando la primera dosis al menos media hora después de las drogas antitiroideas. Se utilizan los dos fármacos juntos porque se complementan entre sí. El yodo actúa inmediatamente inhibiendo la secreción de hormonas tiroideas, pero también es precursor para la formación de nuevas hormonas, para el primer efecto actuará el yodo; para el segundo es necesaria su oxidación. La administración inicial de medicamentos antitiroideos evita la oxidación del yodo, preservando de esta manera su efecto sobre la liberación de hormonas tiroideas y su incorporación en las hormonas de reciente formación. Algunos médicos están a favor del uso de colorantes radiográficos, como el ipodato o el iopanoato de sodio en lugar de yoduro de potasio.^{81,82}
3. Propranolol, 40 mg cada 6 horas; en ausencia de contraindicaciones pueden utilizarse dosis mayores.
4. Dexametasona, 0.5 mg cada seis horas, es útil como esteroide y reduce la conversión de T_4 a T_3 .
5. Tratamiento energético en la reposición de líquidos perdidos.
6. Tratamiento de la infección, si se sospecha.

Tratamiento de las formas raras de hipertiroidismo

Existe un método específico para el tratamiento de cada una de las formas raras de hipertiroidismo [*variantes*, Hipertiroidismo, Variantes del hipertiroidismo]. El hipertiroidismo causado por la producción hipofisiaria de TSH por un adenoma puede tratarse temporalmente con medicamentos antitiroideos, pero la atención de la lesión primaria es preferible al tratamiento supresor de la función tiroidea. Los

enfermos con aumento en los niveles de TSH como consecuencia de resistencia a las hormonas tiroideas se pueden tratar en forma cuidadosa a base de L-tiroxina o L-triiodotironina, pero aún no se cuenta con un tratamiento satisfactorio para este grupo de pacientes. El fenómeno de Jod-Basedow debe tratarse con la suspensión del yodo y la administración de medicamentos antitiroideos y propranolol, con observación del individuo pues puede ser necesario el tratamiento supresor de la glándula. El hipertiroidismo iatrogénico o facticio deberá ser tratado con reposo o propranolol, así como psicoterapia. Las mujeres con embarazo molar deben recibir propranolol, medicamentos antitiroideos para garantizar que la intervención quirúrgica se realizará con seguridad, y molectomía. Por último, existe una forma transitoria de hipertiroidismo que ocurre en relación con tiroiditis a las dos a 20 semanas posparto.⁸³ Las pacientes afectadas presentan captación baja de yodo radiactivo, lo que anticipa que el trastorno se resolverá de manera espontánea. El tratamiento consiste en la administración de un betabloqueador, junto con sedación simple y temporal en caso necesario.

EXOFTALMOS MALIGNO

La mayoría de los pacientes con hipertiroidismo tienen signos oculares mínimos que incluyen proptosis y retracción palpebral con apertura de los mismos. Ocasionalmente las personas con enfermedad de Graves padecen un síndrome más problemático que consiste en proptosis severa, cambios inflamatorios de las conjuntivas, oftalmoplegia y pérdida visual.⁸⁴ Estos fenómenos no siempre son paralelos al curso del hipertiroidismo y aunque sean considerados parte de la enfermedad, muestran algunas características clínicas distintas, que nunca han sido bien aclaradas. Al contrario del hipertiroidismo, el exoftalmos maligno virtualmente nunca ocurre antes de la pubertad y afecta ambos sexos por igual. Es mejor considerar la oftalmoplegia de Graves como parte de un espectro de trastornos patológicos que incluyen oftalmopatía, función tiroidea no suprimible (comúnmente con hipertiroidismo), dermopatía y tiroiditis de Hashimoto.

Existen muchas opiniones acerca del tratamiento apropiado para el exoftalmos maligno; todos los expertos en la materia están de acuerdo en que el paciente deberá permanecer eutiroides. La selección del tratamiento para el hipertiroidismo puede realizarse con base en los criterios habituales, ya que no afecta la evolución de la oftalmopatía. Algunos estudios han demostrado que el yodo radiactivo se asocia con mayor incidencia de oftalmopatía, pero en estos estudios se permitió que los pacientes se volvieran hipotiroideos.^{85,86} Sin embargo, es conveniente evitar el hipotiroidismo.⁸⁷ Además de esto, son importantes las medidas de higiene para mantener la córnea húmeda y la esclerótica cubierta durante la noche. En pacientes con alteraciones inflamatorias severas que producen efectos secundarios molestos como quemosis, puede ser útil la elevación de la cabecera de la cama y la administración intermitente de diuréticos; la mayoría de los médicos recomienda el uso de esteroides. En ocasiones llega a ser necesaria la descompresión quirúrgica de la órbita, pero algunas veces la plasmáfèresis evita dicho procedimiento.⁸⁸ Los casos severos requieren de la interconsulta con el endocrinólogo y el oftalmólogo. Las responsabilidades principales del médico incluyen el envío oportuno del enfermo cuando es necesario, seguimiento cuidadoso, supervisión del tratamiento local y con diuréticos, mantenimiento del estado eutiroides y ofrecer consejo y apoyo adecuados.⁸⁹

Hipotiroidismo y mixedema

Hipotiroidismo es un término genérico que se emplea para la exposición de los tejidos del organismo a niveles subnormales de hormonas tiroideas. El mixedema se refiere a un síndrome florido de intolerancia al frío, piel seca y gruesa, voz grave, constipación, apatía, bradilalia y bradipsiquia; los síntomas leves, frecuentemente descubiertos por médicos suspicaces, son mucho más comunes que el cuadro severo de mixedema. También se han detectado casos de hipotiroidismo subclínico (ver adelante).

PATOGENIA Y CUADRO CLINICO

La producción inadecuada de hormonas tiroideas puede ser el resultado de una gran variedad de causas [ver tabla 3]. Las más frecuentes son la tiroiditis de Hashimoto y el tratamiento supresor del hipertiroidismo.⁹⁰ Una causa menos común es la irradiación del cuello por neoplasias como el linfoma. La amiodarona puede producir hipotiroidismo, así como hipertiroidismo,⁹¹ sin ser necesaria la presencia de afección tiroidea previa. Otros medicamentos que contienen yodo también pueden inducir hipotiroidismo, sobre todo en pacientes con tiroiditis autoinmune compensada o subclínica. La presencia de inmunoglobulinas que se unen al receptor de TSH sin estimular la función tiroidea también puede ocasionar deficiencia tiroidea.⁹² Finalmente, la deficiencia hipofisiaria o hipotalámica puede causar hipotiroidismo; este mecanismo es responsable de menos del cinco por ciento de los casos.

Tabla 3 Causas de hipotiroidismo

<i>Mecanismo</i>	<i>Causa</i>
Deficiencia de TRH	Enfermedad hipotalámica
Deficiencia de TSH	Tumor o destrucción hipofisiaria.
Destrucción tiroidea	Inflamación crónica Resección quirúrgica Supresión con yodo radiactivo Radiaciones sobre el cuello (sobre todo para tratamiento de enfermedades malignas)
Deficiencia Tiroidea	Deficiencia del yodo (i.e., deficiencia del aporte) Exceso del yodo (por interferir con la liberación de las hormonas) Fármacos antiroideos, incluyendo litio Defectos de biosíntesis

El cuadro clínico del hipotiroidismo depende de la edad y sexo del enfermo, del sitio del defecto (hipofisiario o glandular) y de la rapidez con que se desarrolle la deficiencia. Como en el hipertiroidismo, el cuadro completo de mixedema es obvio. El diagnóstico se retrasa por razones que incluyen: progresión lenta de la enfermedad, apatía intrínseca que minimiza la sintomatología del sujeto y sobreposición con otros padecimientos. Al igual que en el hipertiroidismo, cualquiera de los síntomas componentes del mixedema puede dominar en el cuadro clínico; éstos incluyen constipación, cambios cutáneos, edema, anovulación, cefalea, artralgias, voz grave y fatiga. En los individuos en quienes se desarrolla el hipotiroidismo rápidamente (v.gr., por tratamiento excesivo del hipertiroidismo) las mialgias, artralgias y parestesias frecuentemente dominan el cuadro clínico.

Hacer el diagnóstico de hipotiroidismo durante el examen físico depende en gran parte de las circunstancias en las que el paciente es visto.⁹³ La mejor oportunidad es la primera consulta y al escuchar la voz del enfermo por primera vez. Si la apariencia y la voz se vuelven familiares, es fácil pasar por alto la progresión sutil de la enfermedad, mientras se controla al paciente de algún otro problema. Ante la sospecha de hipotiroidismo, un recurso valioso es revisar una fotografía antigua del sujeto y de esta forma el acúmulo de efectos pequeños puede hacerse evidente; la presencia de bocio puede ser de gran ayuda. Aún en ausencia aparente de síntomas de hipotiroidismo, la evaluación del bocio debe incluir la medición de TSH sérica. Un valor elevado puede indicar el diagnóstico de hipotiroidismo antes de que el paciente se dé cuenta de su enfermedad [ver figura 5].

Figura 5
Desarrollo de la tiroiditis autoinmune

El hipotiroidismo hipofisiario ocurre como consecuencia de una deficiencia hipofisiaria o hipotalámica. El hipogonadismo, que se manifiesta como amenorrea o impotencia, se desarrolla casi siempre antes del hipotiroidismo hipofisiario. Aunque se ha considerado que el hipotiroidismo secundario es más leve que el primario, puede ser de la misma severidad. Puede ocurrir hiperprolactinemia por tumores hipofisiarios o como consecuencia de una deficiencia tiroidea primaria. Debido a que la hipófisis puede aumentar de tamaño cuando ocurre insuficiencia tiroidea, es obligatorio medir el nivel de TSH para distinguir entre hipotiroidismo primario y secundario; el valor de TSH se eleva cuando el problema básico reside en la insuficiencia de la glándula tiroides.

La frecuencia del síndrome de Sheehan, o hipopituitarismo secundario a una catástrofe obstétrica perinatal, ha disminuido al mejorar los cuidados obstétricos; sin embargo, el antecedente de estado de choque durante el parto e incapacidad para la lactancia materna o para reanudar los periodos menstruales, deben sugerir la etiología en pacientes con hipotiroidismo. De hecho, desde que la preocupación por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha hecho que algunas pacientes se nieguen a recibir transfusiones, se ha identificado síndrome de Sheehan en pacientes con anemia periparto que no fueron transfundidas.

Por lo general, el hipotiroidismo es una enfermedad irreversible y progresiva; la única excepción a esta regla es el inducido por drogas antitiroideas, que remite al suspenderlas. Dos causas adicionales de formas reversibles de hipotiroidismo han sido publicadas: en un estudio, el 20 por ciento de los hipertiroideos que estaban siendo preparados para la tiroidectomía subtotal con propranolol se convirtieron en hipotiroideos (con niveles bajos de TSH) al mes del posoperatorio y volvieron a la normalidad sin tratamiento.⁶⁴ Además de esto, Amino y colaboradores observaron un hipotiroidismo transitorio en el posparto de 20 pacientes. Aquellas enfermas vigiladas en forma estrecha compartieron ciertas características: un bocio preexistente que creció después del parto, altos títulos de anticuerpos antimicrosomales, hipotiroidismo que se presentó entre los tres y cinco meses del posparto y una recuperación espontánea, entre los cinco y los 10 meses después del parto.

El hipotiroidismo subclínico se refiere a aquellos pacientes que son eutiroideos desde el punto de vista clínico, pero que presentan un nivel elevado de TSH con T_4 normal. Este estado ocurre sobre todo en pacientes con tiroiditis autoinmune compensada o en aquellos que han sido sometidos a tratamiento supresor para el hipertiroidismo. En vista de que no existe una prueba independiente para detectar hipotiroidismo, resulta difícil determinar si tales pacientes son en realidad mínimamente hipotiroideos. La posibilidad de que el nivel de T_4 sea bajo para un paciente determinado, aun cuando se encuentre dentro de los límites establecidos como normales, se refuerza por el hecho de que varios estudios han

demostrado deterioro cardiovascular mínimo en enfermos con hipotiroidismo subclínico.^{94,95}

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DEL HIPOTIROIDISMO

La elección de las pruebas de laboratorio en el hipotiroidismo dependerá de la etapa de la enfermedad [ver figura 5].⁹⁶ En pacientes con enfermedad de Hashimoto sin hipotiroidismo puede haber bocio y anticuerpos antitiroideos, pero los niveles de T_3 , T_4 y TSH se encuentran dentro de límites normales. Cuando el valor de T_4 está ligeramente disminuido y el de TSH apenas aumentado, el estado podría clasificarse como hipotiroidismo subclínico y la inyección de TRH evocará una respuesta exagerada de TSH. Una vez que el paciente presenta síntomas, con afección leve o severa, el nivel basal de TSH constituye una guía segura de la presencia de hipotiroidismo. Aunque la respuesta de la TSH a la administración de TRH es cada vez más anormal,⁹⁷ esta prueba rara vez es necesaria.

Dos puntos acerca de las pruebas de laboratorio son importantes; la T_3 sérica y la RT_3U , cada una muy útil en el diagnóstico del hipertiroidismo, son de poca ayuda en el hipotiroidismo; ambas son normales hasta en el 50 por ciento de los hipotiroideos. En individuos con hipotiroidismo hipotalámico o hipofisiario, la concentración de TSH sérica no está elevada cuando la concentración de T_4 disminuye. Sin embargo, las pruebas de TSH sensibles no resultan definitivas en la evaluación del hipotiroidismo hipotalámico o hipofisiario. Al parecer los tirotropos hipofisarios sintetizan variantes de TSH que son identificadas por métodos inmunológicos pero que no tienen actividad biológica.¹⁶ Por lo tanto, en un paciente con una concentración baja de T_4 y una concentración baja o normal de TSH, es necesario el estudio de otras funciones hipofisarias, en particular determinaciones de gonadotropinas, prolactina y cortisol plasmático. Los niveles de prolactina deberán interpretarse con cuidado, pueden encontrarse elevados por un adenoma hipofisiario o como parte del hipotiroidismo. En esta última circunstancia, la elevación es ligera; en algunas series de pacientes las cifras variaron de 4.7 a 42 ng/ml, con un promedio de 14 ng/ml, en comparación con la media de los controles normales que fue de 8 ng/ml.⁹⁸ El nivel de TSH también está elevado en pacientes con hipotiroidismo primario, pero es bajo o normal en los que tienen hipotiroidismo secundario.

Diagnóstico de hipotiroidismo en un paciente bajo tratamiento tiroideo

No es raro encontrar pacientes que reciben tratamiento de remplazo con hormonas tiroideas sin la confirmación clara por laboratorio de hipotiroidismo.⁹⁹ ¿Cómo se confirma o se excluye el diagnóstico en estos pacientes? Si la concentración sérica de TSH está aumentada a pesar de un tratamiento tiroideo inadecuado, el paciente es hipotiroideo. Si la TSH es alta y el tratamiento parece adecuado, es probable que exista resistencia a las hormonas tiroideas. Si el nivel de TSH es normal, puede administrarse TSH (v.gr., *Thytopar*, 10 unidades I.M. diario durante dos días consecutivos) y medir la RAIU. Si ésta no aumenta después de la administración de TSH, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo y debe continuarse el tratamiento. Si la captación se normaliza, puede inferirse que la función tiroidea es normal y que puede suspenderse el tratamiento o que el paciente es hipotiroideo por deficiencia

hipofisiaria de TSH. Estas dos posibilidades no pueden diferenciarse con seguridad sin suspender el tratamiento de sustitución y observar lo que sucede.

Debido a que el enfoque descrito deja algunas lagunas, el autor apoya suspender el medicamento tiroideo en los pacientes en los que no se ha establecido el diagnóstico con firmeza. Ocurre recuperación del eje hipofisiario-tiroideo alrededor de cinco semanas después de suspender el tratamiento.^{100,101} En ese momento, la medición de la concentración de TSH es confiable para identificar a los individuos eutiroideos de los hipotiroides. Por lo tanto, puede establecerse el diagnóstico suspendiendo el tratamiento tiroideo y midiendo la T_4 y la TSH cinco semanas después. Si recurren los síntomas, la evidencia será más clara. Por supuesto, debe asumirse la responsabilidad de realizar las pruebas, interpretar los resultados y, si es necesario, reanudar el tratamiento.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

El objetivo de cualquier tratamiento endocrinológico es el de llevar al paciente a la normalidad, en la medida de lo posible. En ningún otro trastorno endocrinológico este objetivo puede satisfacerse tanto como en el hipotiroidismo; el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas es seguro, no tóxico, sin efectos alérgicos, barato e indistinguible de la secreción endócrina en sus efectos.¹⁰² El tratamiento es simple. El autor recomienda administrar 0.5 mg de tiroxina por día y aumentar hasta 0.10 ó 0.15 mg por día durante tres a cinco meses. Una vez alcanzadas estas dosis el enfermo deberá sentirse bien y, después de varios meses, regresar a la normalidad. Todos los síntomas debidos al hipotiroidismo deberán haber desaparecido y permanecer de esta forma mientras se mantenga el tratamiento. La dosis promedio de mantenimiento es de 1.68 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pero el rango es muy amplio. Pueden necesitarse dosis mayores en pacientes con síndrome de intestino corto o cirrosis, o que reciben ciertos medicamentos como hidróxido de aluminio, sucralfato, colestiramina, fenitoína, rifampicina y fenobarbital.

El tratamiento óptimo debe evaluarse por medio de la medición de la concentración de TSH sérica.^{103,104} La sustitución apropiada no se logra hasta que la concentración de TSH sea normal. Sin embargo, una vez que el paciente ha comenzado el tratamiento sustitutivo no es urgente alcanzar la dosis correcta exacta. La mejoría clínica por la sustitución parcial es satisfactoria y la concentración elevada de TSH puede tardar en normalizarse seis a nueve meses. De hecho, cuando la dosis diaria se aproxima a la dosis de mantenimiento probable de 0.075 a 0.125 mg, la dosis debe mantenerse durante ocho semanas antes de medir de nuevo la concentración de TSH sérica.¹⁶ Para evitar el tratamiento excesivo debe utilizarse una prueba de TSH sensible; si con esta prueba la concentración de TSH es inferior al rango normal, el paciente está recibiendo una dosis excesiva y por lo tanto debe disminuirse. La medición de las concentraciones séricas de T_4 y T_3 no es una guía segura para evaluar el tratamiento. De hecho, una de las pocas complicaciones del tratamiento con tiroxina (la pérdida ósea acelerada y el posible agravamiento de la osteoporosis) se correlaciona con una concentración de TSH sensible disminuida.¹⁰⁵ La reducción en la densidad ósea es leve y no se ha demostrado que tenga importancia clínica. Sin embargo, es conveniente evitar el remplazo excesivo de tiroxina, sobre todo porque tanto la osteoporosis

como el hipotiroidismo pueden ocurrir en forma simultánea en las mujeres posmenopáusicas.^{106,107}

Deben tomarse en cuenta algunas precauciones al tratar pacientes con hipotiroidismo. En primer lugar, en todos los sujetos cardiopatas o de edad avanzada el tratamiento se iniciará con dosis menores, de 0.025 mg diarios de tiroxina por dos a cuatro semanas, y después con incrementos graduales hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Estos individuos por lo general requieren de 0.075 a 0.100 mg diarios, en comparación con las dosis menores requeridas en los jóvenes. En segundo lugar, es probable que los pacientes con angina de pecho e hipotiroidismo no sean capaces de tolerar ni siquiera la administración cautelosa de tratamiento de sustitución. En tales casos se puede comenzar con 0.0125 mg de tiroxina al día y aumentar la dosis en esa cantidad cada cuatro semanas. Si la angina de pecho aparece o empeora durante el tratamiento, puede ser necesario realizar coronariografía y revascularización coronaria antes de lograr el remplazo adecuado con tiroxina. Por fortuna, varios estudios han demostrado que este enfoque, aparentemente agresivo, puede seguirse con seguridad cuando se toman las precauciones adecuadas.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ De hecho, algunos clínicos están a favor de la cirugía coronaria antes de llevar a cabo el tratamiento sustitutivo.

La vigilancia regular de los niveles de TSH en los pacientes con tratamiento con tiroxina revela en ocasiones una alteración no esperada. En un estudio se desarrollaron niveles elevados de TSH en varios pacientes con hipotiroidismo conocido que fueron tratados con tiroxina y que recibieron también amiodarona. Esta elevación se atribuyó a una reducción inducida por amiodarona en la conversión de T_4 a T_3 , y responde a un aumento en la dosis de tiroxina.¹¹⁰ La vigilancia del nivel de TSH sirve además para vigilar a los pacientes hipotiroideos con depresión u otros trastornos que tengan síntomas que se traslapen con los del hipotiroidismo. Si el valor de TSH es normal, puede tenerse confianza de que cualquier síntoma restante no es causado por hipotiroidismo y no requiere de dosis más grandes de hormonas tiroideas. Por último, al iniciar el remplazo tiroideo del paciente o el tratamiento del hipertiroidismo, el clínico establece una relación y responsabilidad de seguimiento. Los pacientes deben ser instruidos sobre la necesidad indefinida del tratamiento. La suspensión del mismo puede causar reaparición de la apatía, lo que dificulta que el paciente regrese al médico. Para evitar esta posibilidad debe tenerse un sistema eficaz de seguimiento.

Embarazo

En la mayoría de las pacientes hipotiroideas embarazadas que reciben tiroxina existe disminución en la FTI sérica y aumento en la concentración de TSH que aparecen durante el primer trimestre y persisten durante el transcurso del embarazo.¹¹¹ La relación de hipotiroidismo con el aumento de la morbilidad materna y fetal indica que es importante lograr el estado eutiroideo en la madre.¹¹² La TSH sérica debe medirse cada mes y la dosis diaria de tiroxina debe aumentarse en 25 a 50 µg, cuando sea necesario, para mantener la concentración de TSH dentro del rango normal. La dosis previa al embarazo puede administrarse un mes después del parto.¹¹³

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es una complicación rara en la que una letargia profunda o un estado de coma se acompañan de hipotermia (con temperaturas menores de 35°C). Afecta sobre todo a pacientes mayores de 75 años, a menudo durante el desarrollo de una infección grave, después de la exposición a temperaturas muy bajas o de la ingesta de alcohol o narcóticos. La patogenia exacta se desconoce, pero son importantes la menor termogénesis, la hipoventilación alveolar y una mayor sensibilidad a los sedantes y medicamentos narcóticos. Pueden presentarse trastornos cardiovasculares como bradicardia, reducción en el volumen latido y derrame pericárdico, juntos o aislados. La respuesta al tratamiento ha sido desalentadora, pero los estudios recientes sugieren una mucho mejor evolución.¹¹⁴ El tratamiento preferido consiste en la reposición inmediata de los depósitos corporales de T₄ mediante la administración de 250 a 500 µg de tiroxina por vía intravenosa,^{115,116} con reposición adecuada de líquidos, la cual deberá realizarse con precaución, pues los pacientes con coma mixedematoso son lábiles a la intoxicación hídrica y a la hiponatremia. Es difícil descartar insuficiencia hipofisiaria antes de iniciar el tratamiento por lo que deberá tomarse una muestra sanguínea para medir cortisol plasmático y agregar al tratamiento 100 mg de hemisuccinato de hidrocortisona cada 12 horas por vía intravenosa, hasta que se demuestre mejoría o que los niveles de cortisol son normales.

Disfunción tiroidea en los ancianos

Como ya se describió, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo a menudo tienen manifestaciones atípicas en los ancianos. Se ha informado de varios intentos por determinar la prevalencia de la disfunción tiroidea. La frecuencia de hipotiroidismo varía del tres al 10 por ciento en pacientes ambulatorios mayores de 65 años, con una relación mujer-hombre de por lo menos 3:1. No se sabe con claridad si esta frecuencia justifica los estudios de detección en los ancianos sanos; sin embargo, resulta de utilidad realizar la prueba de TSH en los ancianos sintomáticos.^{117,118}

Resistencia generalizada a la hormona tiroidea

Se han descrito alrededor de 350 pacientes que tienen resistencia a los efectos bioquímicos y fisiológicos de la T₄ y T₃.^{119,120} El cuadro clínico de resistencia generalizada a la hormona tiroidea es muy variable. Algunos pacientes tienen retraso en el crecimiento, retraso mental y características de cretinismo. Las manifestaciones menos severas consisten en aumento de TSH y T₄ en pacientes clínicamente normales. Casi todos los pacientes tienen bocio, que suele alcanzar un tamaño considerable. El padecimiento se hereda en forma autosómica dominante, pero se conocen familias con patrón de herencia recesivo. Los estudios de genética molecular de los pacientes con resistencia generalizada a las hormonas tiroideas han permitido adelantos extraordinarios en el conocimiento de la acción de la hormona tiroidea. El receptor de esta hormona es un factor de transcripción dimerico con dominios separados para unir la hormona tiroidea (sobre todo T₃) y ADN. Los defectos responsables de la resistencia generalizada a la hormona tiroidea consisten en mutaciones en la región del gen *TRb* que fija a la hormona, en el área que influye en

la dimerización. La unión del gen *TR* mutante al ADN está alterada y como resultado los genes anormales ocupan los sitios de unión pero, al no tener T_3 , no pueden iniciar la transcripción. Este trastorno constituye un ejemplo de herencia dominante negativa.¹²¹

Las implicaciones clínicas de los síndromes causados por la resistencia generalizada a la hormona tiroidea varían. Los pacientes cuya resistencia se limita a la hipófisis tienen hipertiroidismo leve a moderado [*ver antes*, Hipertiroidismo]. Otros pacientes son francamente hipotiroideos, pero tienen diferentes manifestaciones en diferentes tejidos corporales. Pueden usarse suplementos de tiroxina en éstos últimos, pero será necesario vigilar la respuesta tisular y orgánica en lugar de los niveles de TSH. Por último, por el aspecto genético de los trastornos, las familias requieren consejo y orientación.

Tiroiditis

La enfermedad inflamatoria de la tiroides es una causa importante de alteraciones clínicas. Se han definido tres clases: aguda, subaguda y crónica. La tiroiditis aguda es generalmente secundaria a lesiones penetrantes del cuello; este padecimiento es muy raro y su patogenia y manifestaciones clínicas son obvias. Ocasionalmente la tiroiditis es causada por la diseminación hematógica de una infección en pacientes inmunosuprimidos.

TIROIDITIS SUBAGUDA

La tiroiditis subaguda se caracteriza por dolor, fiebre y un cuadro sugestivo de infección viral de las vías aéreas superiores o un cuadro gripal. El dolor puede localizarse en la cara anterior del cuello, en la orofaringe al deglutir, o en uno o ambos oídos. Aunque se consideraba característico de la enfermedad, en algunos casos no aparece dolor. En la mayoría de los enfermos existe hipersensibilidad despertada por la palpación cuidadosa, aunque se han descrito tiroiditis no dolorosas. Comúnmente hay un crecimiento tiroideo difuso; aunque al inicio solamente un lado puede ser palpable y doloroso, al progresar la enfermedad la totalidad de la glándula presenta estas alteraciones. No es frecuente encontrar adenopatía cervical. La fiebre, leucocitosis y una marcada elevación en la velocidad de sedimentación globular (a menudo mayor de 50 mm/hr), son frecuentes. Las pruebas de función tiroidea son de gran ayuda en el diagnóstico, ya que la tiroiditis subaguda produce la combinación rara de elevación de la T_4 y RAIU baja. Se cree que la elevación de T_4 es debida a la ruptura folicular con descarga de las hormonas almacenadas y que la supresión en la captación de yodo está ocasionada por la inflamación aguda de la glándula más el efecto supresor del exceso de T_4 sobre TSH. El gammagrama tiroideo puede mostrar zonas sin captación (frías) cuando la inflamación es localizada; aquellos pacientes en quienes se encuentren estas zonas frías deberán ser vigilados y demostrarse la reanudación de la captación de yodo radiactivo antes de diferenciar la enfermedad de una neoplasia.

La tiroiditis subaguda es autolimitada, pero su curso es extraordinariamente variable. Por esta razón ha sido difícil demostrar la necesidad de dar tratamiento o cuál es el mejor manejo específico. En la mayoría

de los enfermos los salicilatos y el tiempo es la mejor combinación; si esto no funciona o si la enfermedad muestra datos de exacerbación, la triyodotironina, 25 µg tres veces al día por un mes, parece que suspende los síntomas. En los ancianos o en aquellos con alguna enfermedad cardíaca de fondo, el tratamiento asociado con propranolol puede reducir el riesgo del tratamiento con triyodotironina. En algunos casos más raros en quienes la triyodotironina no ha sido benéfica, se puede utilizar prednisona en dosis antiinflamatoria; si al final del tratamiento se suspende el mismo y reaparecen los síntomas, se puede iniciar otro ciclo por un mes.

La tiroiditis subaguda no induce hipotiroidismo permanente. Los sujetos deberán ser vigilados hasta que se encuentren eutiroides y los síntomas hayan desaparecido. Cuando los defectos de captación sean unilaterales es conveniente la repetición del gammagrama para demostrar la recuperación y descartar la presencia de neoplasia.

TIROIDITIS CRÓNICA (DE HASHIMOTO)

La tiroiditis crónica es una enfermedad tiroidea común, cuya patogenia ha estado bajo intenso estudio por décadas. Desde que se demostró la presencia de titulaciones altas de anticuerpos antitiroideos en la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad ha sido aceptada y clasificada como un ejemplo clásico de autoinmunidad humana. Los hallazgos patológicos en la tiroides incluyen: infiltración extensa con células de inflamación crónica, ruptura folicular, eosinofilia, grados variables de hiperplasia y fibrosis. En el suero de los pacientes se encuentran anticuerpos diversos, contra fracciones celulares ricas en microsomas, contra células foliculares y contra receptores de TSH. Aunque no en todos los casos se demuestran los tres tipos de anticuerpos, la mayoría tiene al menos uno de ellos, muchos tienen múltiples resultados positivos y en titulaciones muy altas, que en ocasiones son de 1:1,000,000.

Las manifestaciones clínicas de la tiroiditis crónica son extremadamente variables, pero los principales síndromes son los siguientes: bocio indoloro, hipotiroidismo o una combinación de ambos. El bocio sin hipotiroidismo constituye la fase más incipiente de la enfermedad y se descubre accidentalmente durante una exploración física de rutina, es difuso y de consistencia firme o dura, a menudo afecta también el lóbulo piramidal, siendo éste un dato clínico importante que debe buscarse. En raras ocasiones se pueden palpar los ganglios linfáticos regionales; sin embargo, las adenopatías importantes son compatibles con neoplasias malignas, aún en una glándula con inflamación crónica.

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común del bocio hipotiroideo en el adulto; a medida que avanza el proceso inflamatorio, destruye el tejido tiroideo y la hiperplasia compensatoria no es capaz de mantener una adecuada secreción de hormonas tiroideas, apareciendo hipotiroidismo de gravedad variable. Casi el 100 por ciento de los casos de hipotiroidismo primario en adultos son causados por tiroiditis de Hashimoto. Esta asociación deberá buscarse, sin importar qué afección fue descubierta primero. Los adultos con bocio difuso deberán ser estudiados con la medición de anticuerpos antitiroideos; ante la sospecha de tiroiditis deberá valorarse la función tiroidea y vigilarse con regularidad, pues el hipotiroidismo puede desarrollarse en una forma insidiosa [ver figura 5]. En la

situación contraria, los hipotiroides deberán ser examinados cuidadosamente en busca de bocio, realizando titulaciones de anticuerpos antitiroideos para confirmar la enfermedad de fondo.

El hipotiroidismo sin bocio en los adultos suele deberse a una fase muy tardía de la tiroiditis crónica, particularmente la variable en la que predomina la fibrosis más que la inflamación o hiperplasia; estos sujetos tienen casi siempre títulos altos de anticuerpos que confirman el diagnóstico.

Hay variantes y características especiales de la tiroiditis de Hashimoto que ofrecen retos interesantes. Algunos pacientes tienen una captación de yodo radiactivo muy alta y un franco hipertiroidismo; en vista de que los casos con enfermedad de Graves pueden tener infiltración linfocitaria de la glándula y títulos altos de anticuerpos, este síndrome crea un puente entre las dos enfermedades y comúnmente se le llama hashitoxicosis. Algunos enfermos con tiroiditis de Hashimoto subclínica son susceptibles a los yoduros, por lo que en los pacientes en que el hipotiroidismo haya sido inducido por yodo o algún otro fármaco antitiroideo, está indicada la investigación del padecimiento. La enfermedad puede presentar sobreposición con otras alteraciones autoinmunes, incluyendo anemia perniciosa, miastenia gravis, enfermedad de Addison, menopausia precoz y diabetes mellitus. La existencia de estas enfermedades, con excepción de la diabetes mellitus, son indicaciones de estudio para descartar enfermedad tiroidea.

El curso de la enfermedad es extremadamente variable, puede ser clínicamente indistinguible a pesar de las titulaciones tan altas de anticuerpos; puede presentarse como bocio eutiroideo y mantenerse estable por muchos años, o puede progresar al hipotiroidismo desde su inicio. El procedimiento diagnóstico incluye palpación cuidadosa del cuello, titulación de anticuerpos y medición de los niveles séricos de TSH y T₄. La biopsia de la tiroides con aguja se utiliza ocasionalmente y está indicada cuando la irregularidad y la consistencia de la glándula sugieren la presencia de un proceso maligno.

El tratamiento es sencillo: tiroxina para disminuir el tamaño del bocio y corregir el hipotiroidismo. En algunos pacientes desaparecen los anticuerpos bloqueadores del receptor de tirotropina, que parecen estar implicados en el hipotiroidismo. Cuando el remplazo de tiroxina se suspende en estos pacientes, permanecen eutiroideos.¹²² Aunque interesante, este dato no modifica el enfoque general, una vez que se comienza el tratamiento con tiroxina, es adecuado dejarlo en forma indefinida.

TIROIDITIS CON HIPERTIROIDISMO QUE SE RESUELVE EN FORMA ESPONTANEA

Una variante de tiroiditis debe distinguirse de la tiroiditis subaguda y de Hashimoto. El síndrome se caracteriza por hipertiroidismo típico con manifestaciones periféricas, pero sin los signos de oftalmopatía autoinmune. La glándula se encuentra de tamaño normal o ligeramente aumentado, es indolora, y no hay elevación importante de la velocidad de sedimentación globular. Hay aumento de la T₃ y T₄ pero la RAIU se encuentra baja, por lo general en el rango del uno al tres por ciento. Los anticuerpos antitiroideos están elevados en algunos casos, pero las titulaciones no son tan altas como las observadas en la tiroiditis de Hashimoto; lo característico del síndrome es que el hipertiroidismo se resuelve en forma espontánea, cuando cede la inflamación de la glándula. Los datos histopatológicos varían, algunas biopsias indican

tiroiditis aguda, pero con más frecuencia el examen histológico revela tiroiditis linfocítica, pero sin la eosinofilia, hiperplasia y fibrosis que caracterizan a la tiroiditis de Hashimoto clásica. La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero quizá sea más común durante el posparto, cuando a menudo presenta los datos autoinmunes y la histopatología linfocítica.

La importancia del trastorno radica en la característica por la que recibe su nombre: hipertiroidismo que se resuelve en forma espontánea. La publicación de casos en la literatura va en aumento, por lo que la RAIU, la única prueba que puede detectar el síndrome, debería volver a considerarse como estudio de rutina en pacientes con hipertiroidismo. El agente terapéutico más razonable parece ser el propranolol, el tratamiento supresor está contraindicado y los agentes antitiroideos no funcionan adecuadamente. Es esencial tener en mente otras causas de aumento en los niveles de T_4 y T_3 con RAIU baja: fenómeno de Jod-Basedow, tumores del estroma ovárico y tiroiditis facticia.

TIROIDITIS POSPARTO

Aproximadamente una mujer de cada 20 presenta tiroiditis transitoria, a menudo indolora, durante el puerperio.¹²³ Puede producir hipertiroidismo o desarrollarse primero un trastorno y enseguida el otro. La detección de anticuerpos antimicrosomales está muy relacionada con este padecimiento y es frecuente la aparición repetida de tiroiditis en los siguientes embarazos. La enfermedad suele ser autolimitada, requiriendo sólo tratamiento sintomático. En algunas ocasiones se administra un betabloqueador por los síntomas de hipertiroidismo. Algunas pacientes presentan hipotiroidismo permanente; las concentraciones muy altas de anticuerpos microsomales y los síntomas severos durante la fase aguda del hipotiroidismo posparto predicen con seguridad el desarrollo de hipotiroidismo permanente.¹²⁴

Nódulos, bocios nodulares y cáncer de tiroides

El crecimiento tiroideo es un hallazgo común de la exploración física, pero también es frecuente su omisión pues con frecuencia se pasa por alto. Cuando el crecimiento de la glándula es difuso, probablemente se trata de un proceso inflamatorio o de hiperplasia; por otro lado, un crecimiento de la glándula irregular, localizado o nodular, resulta compatible con una neoplasia. Sin embargo, el cáncer de tiroides es raro y las muertes por él aún más.¹²⁵ Un estudio certero e informado evita muchas operaciones innecesarias y reducirá la angustia, identificando qué enfermos deben someterse a cirugía.

El crecimiento irregular de la glándula tiroides representa un adenoma benigno, bocio nodular o cáncer de tiroides.¹¹⁶ Los adenomas tiroideos pueden ser solitarios o formar parte de un bocio nodular benigno, de causa desconocida; algunos están tan diferenciados que pueden funcionar de manera autónoma. De hecho, algunos son más activos que el tejido normal, producen supresión de TSH y por consecuencia hipofunción del resto de la glándula. Esta capacidad se ha descrito únicamente en lesiones benignas. De esta manera, un nódulo de los llamados "calientes", que representan la zona del tejido tiroideo que es el único foco activo de la glándula, puede ser vigilado con seguridad sin requerir cirugía. El gammagrama tiroideo establece el diagnóstico al mostrar la concentración de isótopo en el área que corresponde al

nódulo palpable. Deben medirse los niveles séricos de T_4 , T_3 y TSH para determinar si el paciente es hipertiroides. Es poco probable que los nódulos menores de 2.5 cm causen hipertiroidismo, los mayores a 3 cm de diámetro tienen un 20 por ciento de probabilidad de causar hipertiroidismo en un periodo de seis años.¹²⁶

El bocio nodular sigue siendo uno de los grandes enigmas de las enfermedades tiroideas. Es un trastorno común que se inicia alrededor de la cuarta década de la vida, afectando a las mujeres con más frecuencia que a los hombres; la patogenia no es clara y los datos patológicos pueden mostrar zonas aisladas de atrofia, fibrosis, hiperplasia, calcificaciones e involución. La enfermedad puede reflejar un defecto en la autorregulación funcional tiroidea por el yodo, pero se desconoce la causa por la que este defecto produce un cuadro patológico en particular.¹ Los datos clínicos de la enfermedad son importantes; los pacientes con bocio nodular son por lo general eutiroideos, pero hasta el 25 por ciento tienen función tiroidea no suprimible; con la administración de tiroxina exógena, los valores de RAIU no bajan más allá del 50 por ciento. Es probable que entre estos enfermos se desarrolle hipotiroidismo, que ocurre en asociación con algunos bocios nodulares. Por tal motivo, a los sujetos con bocio nodular se les deberán realizar pruebas de función tiroidea y vigilarse en forma estrecha para detectar la aparición insidiosa de tirotoxicosis. El cáncer de tiroides se desarrolla con muy poca frecuencia en pacientes con bocio nodular y, a menos de que un nódulo crezca en forma desproporcionada, no debe realizarse la intervención quirúrgica por esta indicación. Sin embargo, la cirugía estará indicada cuando exista compresión mecánica de los tejidos adyacentes del cuello. Deben realizarse radiografías simples y con trazo de bario para evaluar el grado de compresión de la laringe o de la tráquea por el bocio. La cirugía no debe demorarse indebidamente, porque la hemorragia en el bocio nodular puede producir compresión traqueal y asfixia.¹²⁷

FORMAS CLINICAS DEL CANCER TIROIDEO

El cáncer del tiroides no es común, pero deberá pensarse en él cuando se encuentre un abultamiento en la glándula. Las formas de neoplasia se diferencian por algunas características importantes.¹²⁸

Cáncer papilar y folicular

El cáncer papilar de la tiroides se presenta sobre todo entre los 10 y los 50 años de edad,¹²⁹ con frecuencia se manifiesta por lesiones indoloras, que tienden a invadir los ganglios linfáticos regionales y son de lento crecimiento tanto en la glándula como en los sitios metastásicos. Las diferencias histológicas entre las lesiones benignas y malignas pueden desafiar al patólogo más experimentado, son características definitivas de malignidad la invasión de la cápsula o los vasos sanguíneos y la presencia de metástasis.

Los carcinomas foliculares puros son mucho menos comunes y es igualmente difícil diferenciar entre las lesiones benignas o malignas. Estos tumores tienden a invadir el hueso por vía hematogénica, donde producen lesiones líticas y fracturas patológicas. Las lesiones son más frecuentes en columna vertebral, cráneo y pelvis, causando síntomas que son los que orillan al paciente a buscar atención médica. Las

lesiones glandulares pequeñas pueden pasar desapercibidas, en parte porque el enfermo presente dolor intenso por alguna fractura, que le impida sentarse para ser examinado del cuello. Las personas menores de 40 años con carcinoma folicular tienden a un promedio de supervivencia más alto que los individuos de mayor edad; en una serie, los pacientes menores de 40 años tuvieron una tasa de curación del 86 por ciento, mientras que en los mayores de 60 años la tasa de curación fue del 26 por ciento.¹³⁰ Los individuos menores de 40 años también presentan un promedio de supervivencia más prolongado que los pacientes de mayor edad.

Más comunes que los tumores puramente papilares o foliculares son los mixtos con patrón folicular y papilar. Este tipo de tumoraciones muestran gran variabilidad en el aspecto de la lesión primaria, entre el foco primario y las metástasis, y entre las propias metástasis. Su comportamiento se parece a los tumores papilares, con crecimiento lento, recurrencia local y ocasionalmente metástasis pulmonares. Las metástasis óseas, tan comunes en los tumores con patrón folicular (llamados adenomas benignos metastatizantes) son menos frecuentes en tumoraciones mixtas donde se encuentra patrón folicular.

El tumor de células de Hürthle es el tipo menos frecuente y estudiado en su comportamiento. Suele desarrollarse en personas mayores de 50 años y puede ser benigno o maligno. Se evalúa y trata de la misma forma que los otros tumores.¹³¹

Cáncer medular de tiroides

El carcinoma medular de tiroides es un tumor diferenciado, que corresponde a cerca del tres por ciento de todas las tumoraciones tiroideas. No se deriva de las células foliculares, sino de las parafoliculares, diferentes desde el punto de vista embriológico y que son las productoras de la tirocalcitonina.^{132,133}

La stirpe distintiva del carcinoma medular de tiroides fue reconocida por primera vez en 1959;¹³⁴ previamente se había interpretado como un carcinoma papilar o anaplásico de tiroides. El carcinoma medular tiene dos patrones clínicos: lesiones unifocales que se presentan en forma esporádica en personas de edad avanzada (75 por ciento de los casos) y tumoraciones bilaterales que se originan de focos hiperplásicos en las porciones medias de ambos lóbulos tiroideos. La variante bilateral se asocia con frecuencia con feocromocitomas que tienden a ser bilaterales y malignos. La combinación de carcinoma medular de tiroides con feocromocitoma constituye un trastorno autosómico dominante conocido como neoplasia endócrina múltiple tipo II (MEN II en inglés, o NEM II). Existen dos variantes de este síndrome: en uno, el tipo IIA que es causado por un defecto en el cromosoma 10, los dos tumores endócrinos se asocian con hiperplasia de la paratiroides; en el otro, llamado tipo IIB o III, las alteraciones se acompañan de defectos neuroectodérmicos y facies característica.

Los síndromes asociados con carcinoma medular de tiroides presentan clínicamente elevación asintomática de la calcitonina sérica, diarrea intratable, síndrome de Cushing debido a exceso de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y síndrome carcinoide.

En ambas variedades familiares de NEM II, el cáncer medular produce grandes cantidades de tirocalcitonina; esa sobreproducción puede demostrarse a menudo en condiciones basales, pero en ocasiones requiere pruebas de provocación con infusión de calcio, glucagon o pentagastrina. De esta forma, el ensayo de calcitonina tiene varias aplicaciones clínicas: confirmación de que un nódulo tiroideo es un carcinoma medular, confirmación de curación después de la cirugía y detección bastante sensible de lesiones residuales o recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. Posiblemente la aplicación más interesante sea el estudio de los parientes en primera línea de los pacientes afectados por la enfermedad. A través de esta prueba, individuos sin bocio han sido diagnosticados y curados quirúrgicamente de la enfermedad, antes de que el tumor fuera palpable.^{135,136} Este es un ejemplo interesante del diagnóstico y tratamiento de una enfermedad silenciosa pero importante, mediante la combinación del estudio genético y las pruebas de estimulación endócrina. Como resultado de este método, la supervivencia es mayor en la forma familiar, en la cual los tumores suelen medir menos de 3 cm cuando se realiza el diagnóstico, que en la forma esporádica.¹³⁷

Cáncer indiferenciado de tiroides

Aunque la enfermedad de Hodgkin, algunos trastornos linfoproliferativos y otros cánceres, pueden dar metástasis a la tiroides, en ocasiones pueden originarse neoplasias altamente indiferenciadas de la tiroides.¹³⁸ Estas son de rápido crecimiento y la invasión local produce estrangulación u obstrucción esofágica, y la muerte dentro de los 6 a 12 meses después de haberse hecho el diagnóstico. Los pacientes presentan una tumoración de crecimiento rápido, que se asocia a estridor laríngeo, disfonía o ambas. El examen físico demuestra la presencia de bocio con extensión irregular a los tejidos vecinos. El pronóstico es grave, a pesar de la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia complementarias.

PATOGENIA DEL CÁNCER TIROIDEO

La aplicación de las técnicas de biología molecular ha mostrado algunas correlaciones sospechosas entre algunos oncogenes y la patogenia del cáncer de tiroides.^{139,140} Sin embargo, la implicación clínica más importante se relaciona con la exposición a radiación durante la infancia. Los individuos que recibieron radioterapia en el cuello durante la niñez, usualmente por trastornos inflamatorios benignos o infecciones, tuvieron un incremento significativo en la incidencia del cáncer de tiroides.¹⁴¹ Existe una correlación directa entre la dosis de radiación recibida y la aparición de una neoplasia tiroidea. Otros factores predisponentes incluyen el sexo femenino y la exposición a radiación a una edad menor.¹⁴² Es muy importante determinar en todos los pacientes el antecedente de radiación en cabeza y cuello durante la infancia. Aunque muchos de ellos no conocen los detalles o el antecedente de dicho tratamiento en la infancia, su efecto sobre la incidencia del cáncer se observa o se hace evidente hasta 40 años después. Si existe el antecedente, se justifica una exploración física cuidadosa del cuello, incluyendo la inspección y palpación mientras el paciente traga una taza llena de agua. En base al antecedente positivo y al hallazgo a la palpación, los pacientes pueden clasificarse en uno de los tres grupos siguientes:

Categoría 1 Los individuos que pertenecen a esta categoría son los que tienen el antecedente de

radioterapia sin nódulos palpables en el cuello. Se recomienda la realización de gamagrama con pertecnecato de ^{99m}Tc o con ^{123}I . Si se identifica una zona "frío", la repetición del examen físico puede detectar el nódulo, en tal caso el paciente se reclasificaría en la categoría 2. Algunos médicos recomiendan la cirugía para los pacientes con nódulos que sólo fueron detectados en el gamagrama; otros prefieren la supresión tiroidea y vigilancia regular.

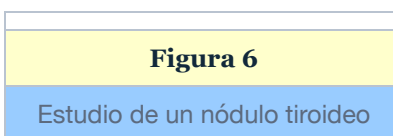
Categoría 2 El antecedente de radioterapia y la presencia de uno o más nódulos palpables colocan al paciente dentro de esta categoría. Estos enfermos deberán someterse a un gamagrama tiroideo; si se encuentra un nódulo hiperfuncionante, está indicado el estudio del hipertiroidismo, pero la cirugía no es necesaria; si se descubre sólo un nódulo frío, puede utilizarse la citología por aspiración con aguja fina como guía para el tratamiento.¹⁴³ Cuando puede descartarse la presencia de cáncer, el paciente debe recibir dosis supresoras de tiroxina y ser revisado cada año. Cuando no es posible descartar la presencia de cáncer o existen múltiples nódulos, se recomienda la exploración quirúrgica y el estudio histopatológico transoperatorio.

Categoría 3 Los casos con bocio difuso pero sin nódulos palpables están en la categoría 3. La función tiroidea deberá ser definida mediante las pruebas adecuadas, con titulación de anticuerpos (para tiroiditis de Hashimoto) y gamagrama con pertecnecato de ^{99m}Tc o ^{123}I . Si el gamagrama no demuestra nódulos, está indicada la supresión tiroidea con reexaminación de los nódulos en seis meses. Si se encuentra un nódulo reciente, está indicada la cirugía. Si el gamagrama inicial muestra una zona fría, pero no se palpa un nódulo, debe realizarse supresión con hormonas tiroideas, con otra evaluación después de seis meses; si aparece un nódulo, está indicado realizar cirugía.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON UN NODULO TIROIDEO

El problema clínico principal que plantea el descubrimiento de un nódulo tiroideo único, es la posibilidad de que dicho nódulo pudiera ser neoplásico. Aunque el bocio es común, el cáncer es poco frecuente y el reto es identificar a los enfermos que requieren cirugía, evitando operaciones innecesarias.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Una vez que se palpa un nódulo, está indicado el gamagrama tiroideo. Por lo general se utiliza el pertecnecato de ^{99m}Tc por su baja dosis de radiación (0.1 cGy [0.1rad] para la tiroides contra 100 a 200 cGy [100 a 200 rads] de un gamagrama con ^{131}I). Se ha intentado el uso de inyección percutánea de etanol, pero en la actualidad no está muy disponible ni claramente indicada.¹⁴⁷ Si el nódulo es caliente no se requiere mayor estudio, a menos de que el sujeto sea hipertiroides, en cuyo caso está indicada la supresión quirúrgica o con radioisótopos del nódulo. Si el nódulo es frío, la investigación con ultrasonido ayudará a diferenciar entre tumoraciones quísticas, sólidas y de consistencia mixta. Las lesiones quísticas menores de 4 cm son benignas en la mayoría de los casos, y la aspiración por punción percutánea es el tratamiento adecuado. Las masas mixtas y sólidas pueden contener un carcinoma en su interior, sin que el ultrasonido pueda determinarlo. La radiografía de tejidos blandos demuestra en forma definitiva la presencia de un carcinoma en el raro caso que se encuentren calcificaciones microscópicas de los cuerpos de psammoma. Otros marcadores tumorales hormonales, que no sean la elevación de calcitonina en el cáncer medular, no resultan fidedignos. Los niveles séricos de tiroglobulina

se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con cáncer tiroideo, pero también se pueden encontrar altos en individuos con tiroiditis y enfermedad de Graves, por lo que no es una característica determinante en el diagnóstico diferencial [ver figura 6].



La secuencia de los estudios no invasivos descrita hasta ahora es muy laboriosa e inexacta. Produce más tiroidectomías que las necesarias, ya que en la cirugía planeada con este protocolo sólo cerca del cinco al 10 por ciento de los nódulos son positivos para cáncer. Como consecuencia, está aumentando el uso de la biopsia con aguja fina y la citología por aspiración.^{148,149} Para obtener varias muestras para estudio citológico se utiliza una jeringa y una aguja de pequeño calibre, con o sin guía ultrasonográfica. Esta técnica puede utilizarse para estudiar lesiones consideradas sospechosas después de la gammagrafía y la ecografía, o puede utilizarse como el primer procedimiento, omitiendo otros estudios.¹⁵⁰ En una revisión de los datos acumulados en siete series grandes en las que se empleó la aspiración con aguja fina, citólogos experimentados reportaron un 69 por ciento de las lesiones como benignas, 10 por ciento como sospechosas, 4 por ciento como malignas y 17 por ciento como no diagnósticas. Existe el acuerdo general de que el paciente con resultado sospechoso o maligno debe someterse a cirugía. Si se considera a la cirugía como adecuada también para los hallazgos no diagnósticos, la sensibilidad general de la aspiración con aguja fina es del 83 por ciento (varía entre el 65 y el 98 por ciento) y su especificidad global será de 92 por ciento (de 72 a 100 por ciento), lo que proporciona una exactitud diagnóstica del 95 por ciento. Cuando se emplea la aspiración con aguja fina como una guía, 25 por ciento menos pacientes son sometidos a cirugía por nódulos únicos y en el doble (i.e., 30 por ciento en lugar del 15 por ciento) se detecta cáncer. Debido a la exactitud diagnóstica y a una reducción de alrededor del 25 por ciento en el costo de la atención, la aspiración con aguja fina se ha convertido en el método diagnóstico de elección para los pacientes con un nódulo único.¹⁵¹ Si no se cuenta con un cirujano ni un citólogo experto, este enfoque provoca más cirugías, pero también detecta casi todos los cánceres.

Los detalles del tratamiento del cáncer tiroideo van más allá de los objetivos de este capítulo.¹⁵²⁻¹⁵⁷ Los principios básicos no difieren del manejo de otras enfermedades malignas, pero algunos aspectos especiales son dignos de mención. El cáncer de tiroides en gente joven es una enfermedad de curso lento, indolora y con un pronóstico favorable; como resultado de esto, aunque la cirugía es el tratamiento inicial en todos los casos, la disección radical de cuello ha sido sustituida por un método más conservador y menos desfigurador. Después de extirpar la lesión primaria los pacientes se tratan con dosis de supresión de tiroxina, con un seguimiento regular para identificar cualquier recurrencia palpable en el cuello o cualquier enfermedad detectada radiológicamente en los pulmones. Los carcinomas funcionales de la tiroides pueden captar yodo radiactivo y, en casos favorables, responder a dosis de radiación aplicadas en esta forma. En resumen, la responsabilidad del médico consiste en la identificación de los nódulos tiroideos y en la búsqueda del antecedente de radioterapia en el cuello.

Síndrome del eutiroides enfermo

En pacientes con enfermedades graves no tiroideas se encuentran una gran variedad de resultados anormales de las pruebas de función tiroidea, estos pacientes son llamados eutiroides enfermos. Se observa elevación de la T_4 debida a incrementos en la TBG y disminución en la T_4 por descenso en los niveles de TBG o defectos en su fijación. La alteración más frecuente en una prueba tiroidea es la disminución en los niveles de T_3 , que con frecuencia son mucho más bajos que los observados en la mayoría de los casos de mixedema.¹⁵⁸ Este trastorno es causado por menor actividad de la dehidrogenasa tipo I y se refleja por aumento en el valor de rT_3 . Sin embargo, las cifras de TSH no se elevan e incluso pueden ser menores de lo normal; el que la TSH no aumente a pesar de niveles disminuidos de T_4 y T_3 se atribuye a tratamiento con dopamina o esteroides. Sin embargo, no existe una manera definitiva de demostrar falla hipotalámica o hipofisiaria temporal porque no es posible estar seguro del nivel real de tiroxina libre. La reducción progresiva de la concentración de T_4 se asocia con un aumento en la mortalidad. Los pacientes que sobreviven después de la enfermedad grave suelen presentar un periodo de dos a cuatro semanas durante el cual el nivel de TSH se encuentra aumentado antes de normalizarse.

Debido a que las alteraciones del síndrome del eutiroides enfermos son frecuentes, es muy difícil establecer el diagnóstico de un trastorno primario de la tiroides en el enfermo grave y desnutrido. Si el nivel de TSH es menor de 0.01 mU/L y la concentración de T_3 no está disminuida, puede sospecharse hipertiroidismo oculto; si la concentración de TSH es mayor de 20 mU/L, puede pensarse en hipotiroidismo primario. A menos de que exista deterioro clínico o que la historia clínica y el examen físico den evidencias de enfermedad tiroidea previa, el clínico debe esperar a que la enfermedad aguda mejore antes de instituir tratamiento tiroideo.

Reconocimientos

Figuras 2, 5 y 6 Albert Miller

Figura 4 Gae Xavier.

Bibliografía

1. Larsen PR, Ingbar SH: The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Wilson JD, Foster DW, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, p 357
2. Berry MJ, Larsen PR: The role of selenium in thyroid hormone action. Endocr Rev 13:207, 1992
3. Magner JA: Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. Endocr Rev 11:354, 1990
4. Nagayama Y, Rapoport B: The thyrotropin receptor 25 years after its discovery: new insight after its molecular cloning. Mol Endocrinol 6:145, 1992
5. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW: Molecular biology of thyrotropin. Endocr Rev 10:459, 1989
6. Hodin RA, Lazar MA, Winttrnan BI, et al: Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific. Science 244:76, 1989
7. Lazar MA: Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocr Rev 14:184, 1993
8. Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 240:889, 1988
9. Samuels HH, Forman BM, Horowitz ZD, et al: Regulation of gene expression by thyroid hormone. J Clin Invest 81:957, 1988
10. Franklyn JA, Sheppard MC: Thyroid and steroid hormone regulation of protooncogene expression. TEM 1:35, 1989
11. Stockigt JR: Hyperthyroxinemia secondary to drugs and acute illness. endocrinologist 3:67, 1993
12. DeGroot LJ, Mayor G: Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. Am J Med 93:558, 1992

13. Ekins R: The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. Clin Chem 38:1289, 1992
14. Van Herle AJ: Serum thyroglobulin measurement in the diagnosis and management of thyroid disease. Thyroid Today 4(2):1, 1981
15. Van Coevorden A, Laurent D, Decoster C, et al: Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. J Clin Endocrinol Metab 69:177, 1989
16. Nicoloff JT, Spencer CA: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin Endocrinol Metab 71:553, 1990
17. Pollock MA, Jones A: Laboratory based study of undetectable thyroid stimulating hormone. J Clin Pathol 42:1237, 1989
18. Ehrmann DA, Sarne DH: Serum thyrotropin and the assessment of thyroid status. Ann Intern Med 110:179, 1989
19. Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH: Limitations to the use of a sensitive assay for serum thyrotropin in the assessment of thyroid status. Arch Intern Med 149:369, 1989
20. Ramsay 1: Drug and non-thyroid induced changes in thyroid function tests. Postgrad Med J 61:375, 1985
21. Sandler MP, Patton JA, Ossoff RH: Recent advances in thyroid imaging. Otolaryngol Clin North Am 23:251, 1990
22. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D: The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. J Clin Endocrinol Metab 71:764, 1990
23. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al: Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 70:453, 1990

24. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, et al: American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. JAMA 263:1529, 1990
25. Helfand M, Crapo LM: Screening for thyroid disease. Ann Intern Med 112:840, 1990
26. Carter JA, Utiger RD. The ophthalmopathy of Graves' disease. Annu Rev Med 43:487, 1992
27. Furmaniak J, Rees smith B: Immunity to the thyroid-stimulating hormone receptor. Springer semin Immunopathol 14:309, 1993
28. McKenzie JM, Zakarija M: The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements. J Clin Endocrinol Metab 69:1093, 1989
29. DeGroot LJ, Quintans J: The causes of autoimmune thyroid disease. Endocr Rev 10:537, 1989
30. O'Connor G, Davies TF: Human autoimmune thyroid disease. TEM 1-266, 1990
31. Volpe R: The pathophysiology of autoimmune thyroid disease. Endocr Regul 25:187, 1991
32. Woeber KA: Thyrotoxicosis and the heart. N Engl J Med 327:94, 1992
33. Greenwood RM, Daly JG, Himsworth RL: Hyperthyroidism and the impalpable thyroid gland. Clin Endocrinol (Oxf) 22:583, 1985
34. Ikram H: The nature and prognosis of thyrotoxic heart disease. Q J Med 54:19, 1985
35. Griffin MA, Solomon DH: Hyperthyroidism in the elderly. J Am Geriatr Soc 34:887, 1986

36. Ford HK, Cooke RR, Keightley EA, et al: Serum levels of free and bound estosterone in hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 36:187, 1992
37. Ober KP: Thyrotoxic periodic paralysis in the United States: report of 7 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 71:109, 1992
38. Dumont JE, Maenhaut C, Lamy F: Control of thyroid cell proliferation and goitrogenesis. Trends Endocrinol Metab 3:12, 1992
39. Elte JWF, Bussemaker JK, Haak A: The natural history of euthyroid multinodular goitre. Postgrad Med J 66:186, 1990
40. Lerro S, Losa M, Trisorio MT, et al: Free thyroid hormone levels and TSH response to TRH in patients with autonomous thyroid adenomata and normal T3 and T4. Clin Endocrinol (Oxf) 23:373, 1985
41. Fradkin JE, Wolff J: Iodide-induced thyrotoxicosis. Medicine (Baltimore) 62:1, 1983
42. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, et al: Amiodarone and thyroid hormone action. Clin Endocrinol (Oxf) 22:257, 1985
43. Georges J-L, Normand J-P, Lenormand M-E, et al. Life-threatening thyrotoxicosis induced by amiodarone in patients with benign heart disease. Eur Heart J 13:129, 1992
44. Martino E, Aghini-Lombardi F, Lippi F, et al: Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. J Nucl Med 6:1402, 1985
45. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. Am J Obstet Gynecol 167:648, 1992

46. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al: The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1333, 1992
47. Daughaday WH: Thyrotoxicosis after thyroidectomy: iatrogenic or factitious? *Hosp Pract* 21(9A):73, 1986
48. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al: Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 102:2155, 1992
49. Wynne AG, Gharib H, Scheithauer BW, et al: Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. *Am J Med* 92:15, 1992
50. Grisoli F, Leclercq T, Winteler J-P, et al: Thyroid stimulating hormone, pituitary adenomas and hyperthyroidism. *Surg Neurol* 25:361, 1986
51. Khir ASM: Suspected thyrotoxicosis. *Br Med J* 290:916, 1985
52. Evans M, Croxson MS, Wilson TM, et al: The screening of patients with suspected thyrotoxicosis using a sensitive TSH radioimmuno assay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:445, 1985
53. Laurberg P, Hansen PEB, Iversen E, et al: Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:39, 1986
54. Roti E, Gardini E, Minelli R, et al: Methimazole and serum thyroid hormone concentrations in hyperthyroid patients: effects of single and multiple daily doses. *Ann Intern Med* 111:181, 1989
55. Cooper DS: Which anti-thyroid drug? *Am J Med* 80:1165, 1986 56.
56. Tjøtterman TH, Karlsson FA, Bengtsson M, et al: Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 316:15, 1987

57. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 98:26, 1983
58. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al: Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 324:947, 1991
59. Hirota Y, Tamai H, Hayashi Y, et al: Thyroid function and histology in forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 62:165, 1986
60. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al: Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675, 1990
61. Winsa B, Dahlberg PA, Jansson R, et al: Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122:622, 1990
62. Geffner DL, Hershman JM: 13-Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 93:61, 1992
63. Toft AD, Irvine WJ, Sinclair I, et al: Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis: a report of 100 cases treated with propranolol before operation. *N Engl J Med* 298:643, 1978
64. Zonszein J, Santangelo RP, Mackin JP, et al: Propranolol therapy in thyrotoxicosis: a review of 84 patients undergoing surgery. *Am J Med* 66:411, 1979
65. Peden NR, Browning MCK, Feely J, et al: The clinical and metabolic responses to early surgical treatment for hyperthyroid Graves' disease: a comparison of three pre-operative treatment regimens. *Q J Med* 56:579, 1985
66. O'Doherty MJ, Kettle AG, Eustance CNP, et al: Radiation dose rates from adult patients receiving ¹³¹I therapy for thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun* 14:160, 1993

67. Graham GD, Burman KD: Radioiodine treatment of Graves' disease. *Ann Intern Med* 105:900, 1986
68. Hennemann G, Krenning EP, Sankaranarayanan K: Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 1:1369, 1986
69. Franklyn J, Sheppard M: Radioiodine for hyperthyroidism: perhaps the best option. *BMJ* 305:727, 1992
70. Goolden AWG, Stewart JSW: Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24:217, 1986
71. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al: Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 311:426, 1984
72. Solomon B, Gliroer D, LaGasse R, et al: Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1518, 1990
73. Burrow GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 14:194, 1993
74. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, et al: Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 304:525, 1981
75. Burrow GN: The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 313:562, 1985
76. Hashizume K, Ichikawa K, Nishii Y, et al: Effect of administration of thyroxine on the risk of postpartum recurrence of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 75:6, 1992
77. Singer PA: Will postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism become a thing of the past? (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 75:5A, 1992
78. Roth RN, McAuliffe MJ: Hyperthyroidism and thyroid storm. *Emerg Med Clin North Am* 7:873, 1989

79. Burger AG, Philippe J: Thyroid emergencies. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6:77, 1992
80. Smallridge RC: Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med* 20:276, 1992
81. Wu S-Y, Shyh T-P, Chopra IJ, et al: Comparison of sodium ipodate (Oragrafin) and propylthiouracil in early treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 54:630, 1982
82. Roti E, Robuschi G, Gardini E, et al: Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:305, 1988
83. Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 306:849, 1982
84. Perros P, Kendall-Taylor P: Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Trends Endocrinol Metab* 4:270, 1993
85. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, et al: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 326:1733, 1992
86. Utiger RD: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 326:1772, 1992
87. Sridama V, DeGroot LJ: Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 87:70, 1989
88. Glinoe D, Etienne-Decerf J, Schrooven M, et al: Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:30, 1986
89. Bahn RS, Garrity JA, Gorman CA: Diagnosis and management of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:559, 1990

90. Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L: Natural history of primary myxedema. *Am J Med* 79:91, 1985
91. Hawthorne GC, Campbell NPS, Geddes JS, et al: Amiodarone-induced hypothyroidism. *Arch Intern Med* 145:1016, 1985
92. Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al: Primary myxedema with thyrotrophin-binding inhibitor immunoglobulins. *Ann Intern Med* 103:26, 1985
93. Mazzaferri EL: Adult hypothyroidism: I. Manifestations and clinical presentation. *Postgrad Med* 79:64, 1986
94. Subclinical hypothyroidism (editorial). *Lancet* 1:251, 1986
95. Cooper DS, Halperin R, Wood LC, et al: L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 101:18, 1984
96. Mazzaferri EL: Adult hypothyroidism: II. Causes, laboratory diagnosis, and treatment. *Postgrad Med* 79:75, 1986
97. Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, et al: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 46:317, 1978
98. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 64:782, 1978
99. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al: The aging thyroid: the use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 261: 2653, 1989
100. Krugman LG, Hershman JM, Chopra IJ, et al: Patterns of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients taken off chronic thyroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 41:70, 1975

101. Vagenakis AG, Braverman LE, Azizi F, et al: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-sup-pression therapy. *N Engl J Med* 293:581, 1975
102. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al: The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:401, 1993
103. Kabadi UM: Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothy- roidism: its relation to pretreatment thyroid hormone indexes. *Arch Intern Med* 149:2209, 1989
104. Helfand M, Crapo LM: Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. *Ann Intern Med* 113:450, 1990
105. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, et al: Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 113:265, 1990
106. Franklyn JA, Sheppard MC: The thyroid and osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 3:113, 1992
107. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, et al: Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med* 91:5, 1992
108. Becker C: Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery by pass surgery. *Endocr Rev* 6:432, 1985
109. Murkin JM: Anesthesia and hypothyroidism: a review of thyroxine physiology, pharmacology, and anesthetic implications. *Anesth Analg* 61:371, 1982
110. Figge J, Dluhy RG: Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med* 113:553, 1990
111. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, et al: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91, 1990

112. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al: Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81:349, 1993
113. Utiger RD: Therapy of hypothyroidism: when are changes needed? (editorial). *N Engl J Med* 323:126, 1990
114. Jordan RM: Myxedema coma: the prognosis is improving. *Endocrinologist* 3:149, 1993
115. Hylander B, Rosenqvist U: Treatment of myxoedema coma-factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 108:65, 1985
116. Holvey DN, Goodner CJ, Nicoloff JT , et al: Treatment of myxedema coma with intravenous thyroxine. *Arch Intern Med* 113:139, 1964
117. Bagchi N, Brown TR, Parish RF: Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in an urban US community. *Arch Intern Med* 150:785, 1990
118. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al: The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 145:1386, 1985
119. Refetoff S: Clinical and genetic aspects of resistance to thyroid hormone. *Endocrinologist* 2:261, 1992
120. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ: The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:348, 1993
121. Jameson JL: Thyroid hormone resistance: pathophysiology at the molecular level (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 74:708, 1992
122. Takasu N, Yamada T, Takasu M, et al: Disappearance of thyrotro-pin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 326:513, 1992

123. Walfish PG , Meyerson J, Provias JP, et al: Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. J Endocrinol Invest 15:265, 1992
124. Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, et al: A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf) 32:559, 1990
125. Rojeski MT, Gharib H: Nodular thyroid disease. N Engl J Med 313:428, 1985
126. Hamburger JI: Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 50:1089, 1980
127. Humphrey ML, Burman KD: Retrosternal and intrathoracic goiter. Endocrinologist 2:195, 1992
128. Kaplan MM: Thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 19:1, 1990
129. Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 19:545, 1990
130. Crile G Jr, Pontius KI, Hawk WA. Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet 160:409, 1985
131. Chetty R: Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland revisited. Aust N Z J surg 62:802, 1992
132. Pommier RF, Brennan MF: Medullary thyroid carcinoma. Endocrinologist 2:393, 1992
133. Gagel RF, Robinson MF, Donovan DT, et al: Medullary thyroid carcinoma: recent progress. J Clin Endocrinol Metab 76:809, 1993

134. Hazard JB, Hawk W A, Crile G Jr: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 19:152, 1959
135. Kaplan MM, stall GM, Cummings T, et al: High-sensitivity serum calcitonin assays applied to screening for thyroid Cell disease in multiple endocrine neoplasia type 2A. Henry Ford Hosp Med J 40:227, 1992
136. Emerson CH, Veronikis IE: Medullary thyroid carcinoma-an un-common causeof thyroid nodules but an important cause of thyroid neoplasms. Mayo Clin Proc 67:1006, 1992
137. Bergholm U, Adami H-o, Bergstrom R, et al: Long-term survival in sporadic and famillial medullary thyroid carcinoma with special reference to clinical characteristics as prognostic factors. Acta Chir Scand 156:37, 1990
138. Swamy Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al: Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. Cancer 66:321, 1990
139. Frauman AG, Moses AC: Oncogenes and growth factors in thyroid carcinogenesis. Endocrinol Metab Clin North Am 19:479, 1990
140. Fagin JA: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 75:1398, 1992
141. Schneider AB, Shore-Freedman E, Weinstein RA: Radiation-induced thyroid and other head and neck tumors: occurrence of multiple tumors and analysis of risk factors. J Clin Endocrinol Metab 63:107, 1986
142. Schneider AB: Thyroid nodules following childhood irradiation: a 1989 update. Thyroid Today 12:1, 1989
143. DeGroot LJ: Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 69:925, 1989
144. Ridgway EC: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. J Clin Endocrinol Metab 74:231, 1992

145. Sheppard MC, Franklyn JA: Management of the single thyroid nodule. Clin Endocrinol (Oxf) 37:398, 1992
146. Gharib H, Mazzaferri EL: A strategy for the solitary thyroid nodule. Hosp Pract 27(9A):53, 1992
147. Monzani F, Goletti O, Caraccio N, et al: Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenoma: hormonal and clinical evaluation. Clin Endocrinol (Oxf) 36:491, 1992
148. Altavilla G, Pascale M, Nenci I: Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. Acta Cytol 34:251, 1990
149. Gelderblom AJ, Hoek Wvd, Lips PTAM, et al: A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. Neth J Med 36:13, 1990
150. Kohse L: Rational, cost-effective workup for thyroid nodules. Cleve Clin J Med 57:115, 1990
151. Gharib H, Goellner JR: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid:an appraisal. Ann Intern Med 118:282, 1993
152. Mazzaferri EL: Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? Mayo Clin Proc 66:105, 1991
153. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 66:11, 1991
154. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 61:978, 1986
155. Schneider AB, Recant W, Pinsky SM: Radiation-induced thyroid carcinoma. Ann Intern Med 105:405, 1986
156. Beldet L, Manderscheid J-C, Gliouer D, et al: The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988: results of an international survey. Acta Endocrinol (Copenh) 120:547, 1989

157. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75:714, 1992

158. Wong TK, Hershman JM: Changes in thyroid function in nonthyroid illness. *Trends Endocrinol Metab* 3:8, 1992

Figuras

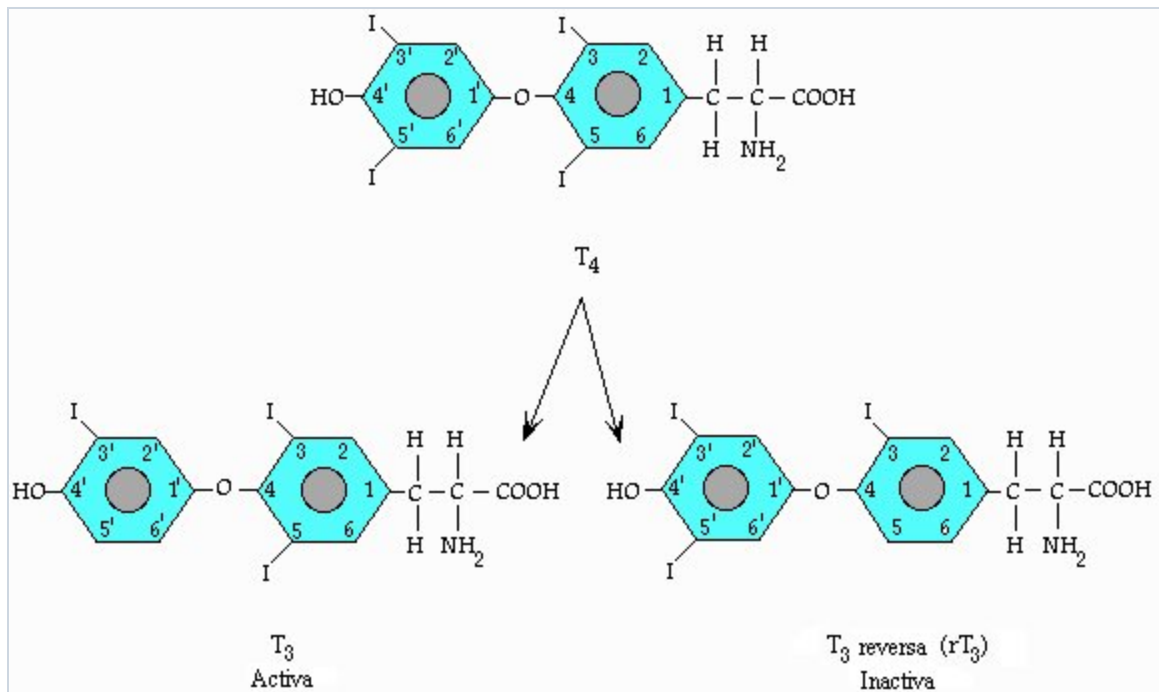


Figura 2 Monodesyodinación de T₄ El yodo puede ser removido (monodesyodinación) de la molécula T₄ (arriba) para formar T₃ (izquierda) o rT₃ (derecha). La T₃ es fisiológicamente activa, mientras que la rT₃ es inactiva. Los radioinmunoensayos séricos solamente miden T₃, se necesitan pruebas especiales para medir rT₃.

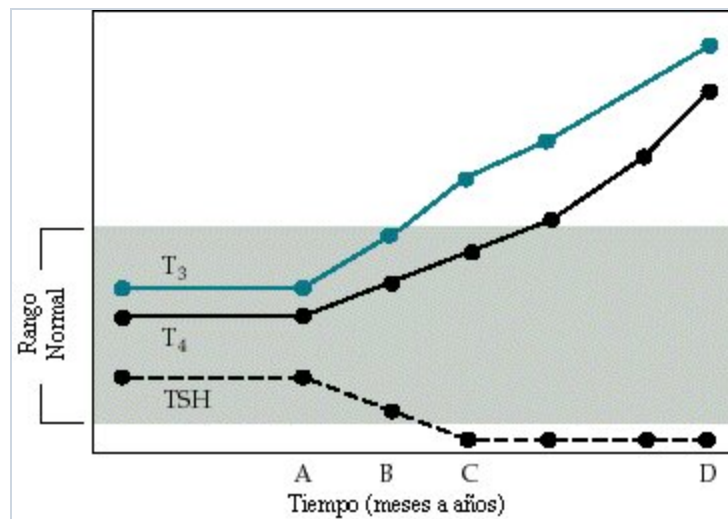


Figura 4 Niveles de T₄, T₃ y TSH en el hipertiroidismo El hipertiroidismo incipiente sin datos evidentes de la enfermedad, puede manifestarse por agravamiento de los síntomas cardíacos, sobre todo en los ancianos. Las concentraciones de T₄ (curva continua en negro), T₃ (curva continua en azul) y TSH (curva punteada en negro) son normales al inicio de la enfermedad. Posteriormente se presenta un aumento ligero en las concentraciones de hormonas tiroideas, que es suficiente para agravar los síntomas cardíacos. En esta etapa (B), la T₄ puede estar en el límite superior normal y la T₃ un poco elevada, lo que dificulta el diagnóstico. Sin embargo, es característico que en esta etapa la concentración de TSH esté disminuida y su medición con la prueba de TSH sensible puede establecer el diagnóstico. Es importante medir las dos hormonas tiroideas para detectar el hipertiroidismo primario en esta etapa de la enfermedad. En pacientes sin síntomas cardíacos, el hipertiroidismo no suele detectarse hasta que la T₄ y la T₃ están muy por arriba del rango normal (C) y los síntomas tirotóxicos son evidentes.

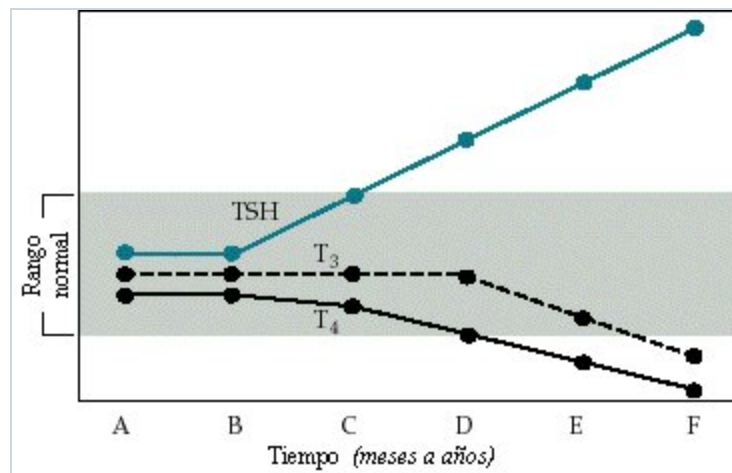


Figura 5 Desarrollo de la tiroiditis autoinmune A medida que evoluciona la tiroiditis autoinmune se altera el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH), de T₄ y de T₃. En el punto A, la función tiroidea es normal. En el punto B la función tiroidea es normal pero están presentes anticuerpos antitiroideos e infiltración linfocítica: en esta etapa la tiroides puede palparse aumentada de tamaño. En C, el nivel de T₄ es ligeramente bajo y el de TSH está en el límite normal superior, sin un trastorno clínico aparente; sin embargo, la administración de TRH inducirá una respuesta exagerada de la TSH. En el punto D, el nivel de T₄ está en el límite normal inferior o es bajo, el valor de TSH está aumentado y es probable que se encuentren síntomas de hipotiroidismo. En el punto E, el nivel de T₄ está muy disminuido y el paciente suele presentar sintomatología notable; no obstante, el valor de T₃ en suero aún se encuentra dentro de límites normales. En F, todas las pruebas son normales y puede ocurrir mixedema importante. La respuesta de la TSH a la inyección de TRH cambia al progresar el deterioro de la tiroides.

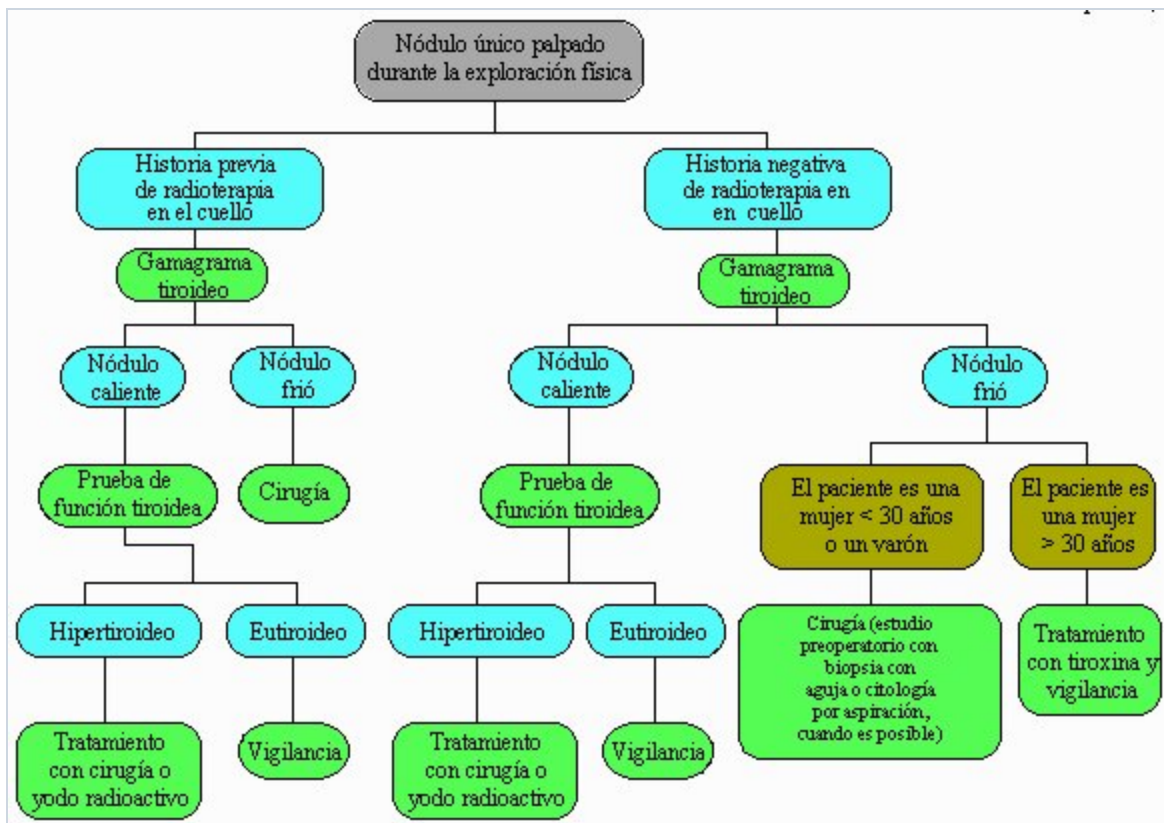


Figura 6 Estudio de un nódulo tiroideo Este algoritmo presenta el método de estudio del paciente con nódulo tiroideo. Con este método podrán detectarse casi todas las neoplasias tiroideas con importancia clínica; sin embargo; menos pacientes se someterían a procedimientos quirúrgicos si se realizara citología por aspiración como estudio inicial.