



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

Hipotiroidismo

en personas de 15 años y más

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica Hipotiroidismo en personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2013.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

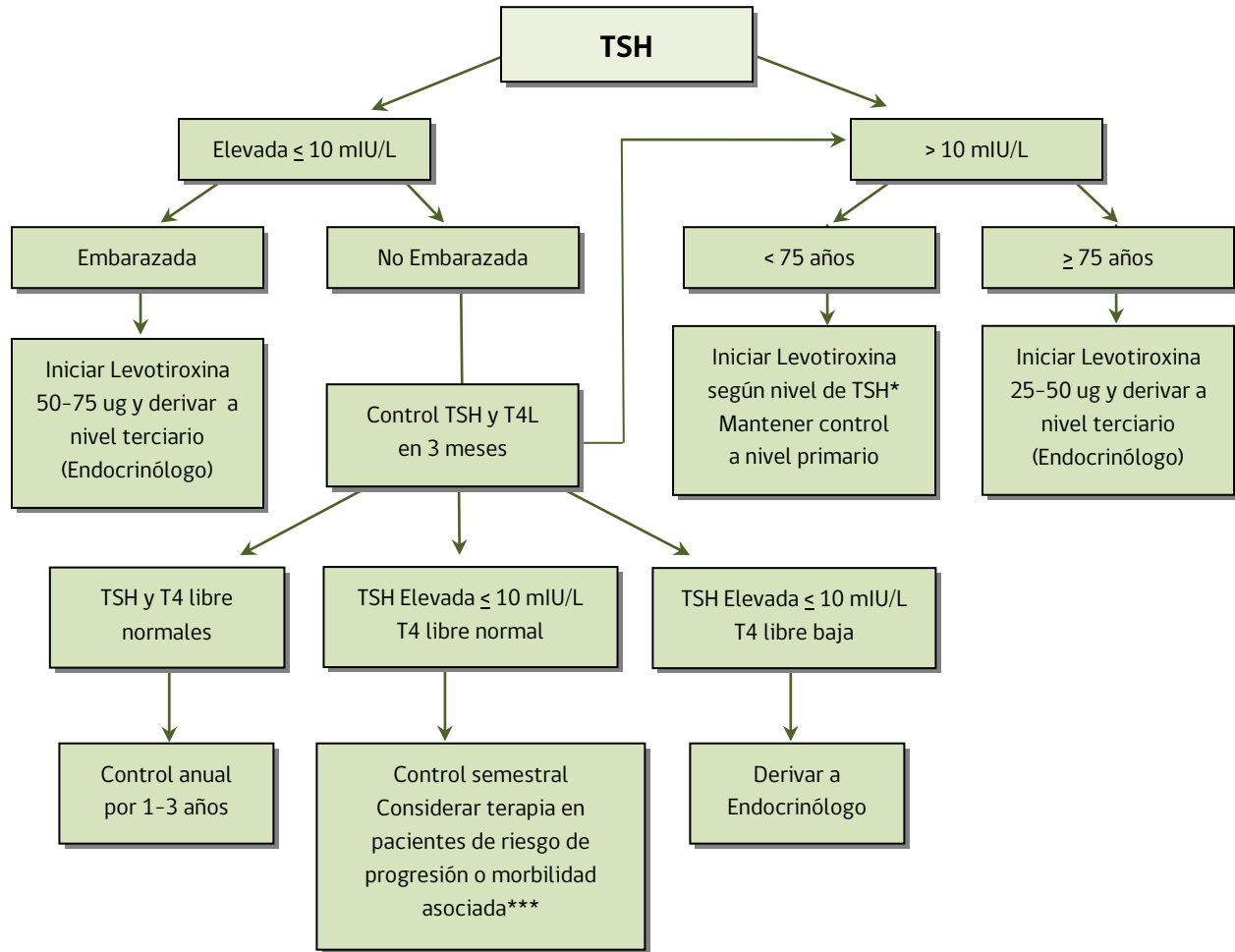
ISBN:.....

1ª edición y publicación: 2013

ÍNDICE

Algoritmo de Manejo del Hipotiroidismo Primario del Adulto.....	4
Recomendaciones Clave.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud.....	6
1.1.1. Frecuencia (incidencia, prevalencia)	6
1.1.2. Factores de Riesgo y Pronóstico del Hipotiroidismo	6
1.1.3. Síntomas, calidad de vida y función cognitiva del hipotiroidismo subclínico 7	
1.2 Alcance de la guía.....	10
1.3 Declaración de intención	10
2. OBJETIVOS.....	11
3. RECOMENDACIONES.....	12
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	12
3.2. Confirmación diagnóstica.....	13
3.3. Tratamiento.....	15
3.4. Seguimiento y rehabilitación	16
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	17
4.1 Diseminación.....	17
5. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	18
5.1 Grupo de trabajo.....	18
5.2 Declaración de conflictos de interés.....	18
5.3. Revisión sistemática de la literatura.....	19
5.4 Formulación de las recomendaciones	19
5.5 Validación de la guía	19
5.6 Vigencia y actualización de la guía.....	19
ANEXO 1. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación.....	20
ANEXO 2. Glosario de Términos.....	21
REFERENCIAS.....	22

Algoritmo de Manejo del Hipotiroidismo Primario del Adulto



* Dosis levotiroxina según TSH (excepto ≥ 75 años)

4,5 – 10 (uIU/ml)	25 – 50 ug
10 – 20	50 – 100 g
> 20	1,0 – 1,6 ug/kg

Control TSH a las 6- 8 semanas para ajustar dosis y lograr 3 mIU/L

** Derivación a Endocrinólogo

Adulto > 75 años
 Cardiopatía coronaria
 Sospecha hipotiroidismo secundario
 Sospecha clínica o de laboratorio de hipotiroidismo severo
 Bocio persistente

Embarazo (con o sin tratamiento previo)

Antecedentes cáncer tiroideo
 Insuficiencia cardíaca
 Mantenimiento TSH elevada pese a terapia adecuada, en 2 controles

Nódulo palpable
 Uso de amiodarona o litio

*** Pacientes en riesgo de progresión o morbilidad asociada:

Anticuerpos Anti TPO (+)	Bocio
Mujer con deseo embarazo	Infertilidad
Depresión	LDL elevado
Trastornos cognitivos no demenciantes	

Recomendaciones Clave

- El tamizaje y tratamiento básico del hipotiroidismo primario del adulto debe ser realizado a nivel primario de salud. Por médico general. RECOMENDACIÓN D.
- El tratamiento del hipotiroidismo secundario debe ser realizado por especialista. RECOMENDACIÓN D.
- Debe hacerse tamizaje de población en riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario. RECOMENDACIÓN D.
- La sospecha clínica del hipotiroidismo primario del adulto debe incluir manifestaciones clínicas típicas y atípicas de la enfermedad. RECOMENDACIÓN D.
- La herramienta de laboratorio esencial para el diagnóstico es la medición de los niveles plasmáticos de TSH. RECOMENDACIÓN D.
- El hipotiroidismo primario subclínico se define como la alteración de la función tiroidea, asociada a niveles normales de hormonas tiroideas con elevación de los niveles de TSH. RECOMENDACIÓN D.
- El tratamiento del hipotiroidismo primario, debe realizarse utilizando levotiroxina, con el objetivo de normalizar los niveles de hormonas tiroideas y TSH. RECOMENDACIÓN A.
- El tratamiento del hipotiroidismo subclínico es importante en el primer trimestre del embarazo, y controversial en el adulto y adulto mayor. RECOMENDACIÓN D.
- La dosis de sustitución del adulto mayor es más baja y debe instaurarse gradualmente. RECOMENDACIÓN D.
- La ingesta de levotiroxina debe ser en ayunas, distanciado de medicamentos que interfieren en su absorción (calcio, hierro, omeprazol). RECOMENDACIÓN D.
- El monitoreo del tratamiento debe realizarse no antes de 6 a 8 semanas, después de iniciar o modificar la dosis de levotiroxina. RECOMENDACIÓN A.
- Existen criterios claros de derivación en cuadros complejos, que requieren manejo por endocrinólogo. RECOMENDACIÓN D.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

El hipotiroidismo se define como la enfermedad provocada por la disminución de las hormonas tiroideas y de sus efectos a nivel tisular.

Puede deberse a alteraciones en cualquier nivel del eje Hipotálamo - Hipófisis - Tiroides, clasificándose en:

1. Hipotiroidismo Primario: Producido por alteraciones de la glándula tiroidea. Representa el 95% de todos los casos de hipotiroidismo.
2. Hipotiroidismo Secundario y Terciario: Se debe a una alteración hipofisaria (Secundario) o hipotalámica (Terciario). Nos podemos referir a ellos en conjunto como Hipotiroidismo Central. Representan el 5% restante de los casos.

De acuerdo a los niveles de hormonas tiroideas, el hipotiroidismo primario (caracterizado por niveles de TSH sobre el valor normal), se clasifica en:

- Subclínico: Niveles de T4 libre normales.
- Clínico: Niveles de T4 libre bajo el rango normal.

1.1.1. Frecuencia (incidencia, prevalencia)

Hasta 2009 no existían estudios nacionales de prevalencia o incidencia de hipotiroidismo, describiéndose en distintos países una prevalencia de 2 a 4,6% (0,3% clínico y 4,3% subclínico), siendo 10 veces más frecuente en mujeres¹.

La Encuesta Nacional de Salud (ENS), realizada los años 2009 y 2010 incluyó por primera vez en Chile preguntas de autorreporte de disfunción tiroidea y una submuestra aleatoria de 2704 mediciones de TSH. La prevalencia global de hipotiroidismo detectada fue de un 19,4% (21,5% en mujeres y 17,3% en hombres). En mujeres, la cifra aumenta con la edad, llegando a un 31,3% en las mayores de 65 años².

Las razones que explican la alta prevalencia detectada por la ENS son aún materia de estudio.

1.1.2. Factores de Riesgo y Pronóstico del Hipotiroidismo

La Tiroiditis Crónica Autoinmune (Enfermedad de Hashimoto), es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario. El proceso destructivo del parénquima tiroideo es de curso habitualmente progresivo, pudiendo diagnosticarse en etapas asintomáticas (hipotiroidismo subclínico). El estudio de seguimiento de la cohorte de Whickham³, encontró que un aumento de la TSH era predictor de progresión de hipotiroidismo subclínico a clínico. La edad avanzada, el sexo femenino y los anticuerpos antitiroperoxidasa (ActPO) presentes, también se asociaron a aumento del riesgo de

progresión a hipotiroidismo clínico. La tasa anual de progresión fue de 4.3% en mujeres con TSH > 6 mIU/L y AcTPO positivos, 3% si sólo tenían aumento de TSH y 2% si sólo estaban presentes los AcTPO. La presencia de AcTPO, también ha demostrado ser factor pronóstico relevante de progresión en pacientes mayores. En sujetos con TSH inicial de >20 mIU/L, el hipotiroidismo clínico se desarrolló en todos, y en el 80% de aquellos con niveles elevados de AcTPO (independiente de los niveles de TSH). En mujeres embarazadas con tiroiditis autoinmune asintomática se ha observado también un alto riesgo de progresión de la enfermedad. El riesgo de progresión de hipotiroidismo subclínico a clínico es menos común en niños y adolescentes, y la recuperación de la función tiroidea en este grupo es más frecuente⁴.

El antecedente de cirugía tiroidea previa es importante, ya que la aparición de hipotiroidismo depende fundamentalmente de la extensión de la resección de tejido tiroideo y de la presencia de disfunción tiroidea de base.

El tratamiento con radioyodo provoca generalmente hipotiroidismo definitivo, cuyo momento de aparición depende directamente de la dosis administrada. Es así como puede observarse aparición tardía de hipotiroidismo en pacientes que recibieron radioyodo hasta varios años después de la terapia, lo que justifica su control periódico. Un hecho similar ha sido observado en pacientes que han recibido radioterapia cervical por patología benigna o maligna.

Existen medicamentos de uso frecuente que son capaces de alterar la función tiroidea. La amiodarona, antiarrítmico utilizado ampliamente, es capaz de inducir la aparición de hipotiroidismo, especialmente en pacientes con disfunción tiroidea previa o con AcTPO positivos. El litio, utilizado en patología psiquiátrica, inhibe la captación y secreción de hormona tiroidea pudiendo generar también hipotiroidismo.

Otros medicamentos asociados a disfunción tiroidea son el interferón α y el bexaroteno.

1.1.3. Síntomas, calidad de vida y función cognitiva del hipotiroidismo subclínico

La presencia de síntomas en pacientes con hipotiroidismo subclínico es controversial⁵. Es difícil distinguir los sujetos eutiroideos de los hipotiroideos subclínicos usando síntomas clásicos de hipotiroidismo clínico. Además, muchos de ellos son inespecíficos. Los síntomas del hipotiroidismo se relacionan probablemente con la severidad de la enfermedad, duración de ésta y sensibilidad individual a la deficiencia de la hormona tiroidea. La edad también puede afectar la identificación de los síntomas de hipotiroidismo. Los signos típicos de hipotiroidismo son menos comunes en el adulto mayor y cuando están presentes, ellos son frecuentemente atribuidos a otras enfermedades crónicas, depresión, uso de medicamentos o a la edad del paciente. Además, en el adulto mayor, los síntomas y

signos clínicos son pobres predictores de hipotiroidismo subclínico y algunas veces también del hipotiroidismo clínico, lo que puede explicar el retardo en el diagnóstico de estos pacientes. Los síntomas y signos también pueden ser mínimos o ausentes e inespecíficos en la gente joven y adulta⁶.

Factor de riesgo cardiovascular: el hipotiroidismo clínico se asocia con varias anomalías cardiovasculares e incremento del riesgo de aterosclerosis e hipertensión arterial (HTA).

Otros factores aterogénicos potenciales, involucrados en el hipotiroidismo clínico, son el aumento de la proteína C reactiva circulante y homocisteína, aumento de la rigidez arterial, disfunción endotelial y alteración de los parámetros de coagulación⁷.

Debido a que todas estas anomalías regresan con la administración de levotiroxina, los beneficios cardiovasculares de la terapia con levotiroxina son incuestionables, independientemente de la edad del paciente o enfermedad cardiovascular coexistente.

Por otro lado, a pesar de un gran número de estudios, no se ha alcanzado un consenso acerca del impacto general y cardiovascular del hipotiroidismo subclínico y se han hecho diferentes recomendaciones⁸. La anomalía cardíaca más consistente reportada en pacientes con hipotiroidismo subclínico es la disfunción diastólica ventricular izquierda. A nivel de sistema vascular, el hipotiroidismo subclínico podría alterar la función vascular, induciendo un aumento de la resistencia vascular sistémica y rigidez arterial y también alterando la función endotelial, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria⁹.

Factor de riesgo en el perfil lipídico: Respecto a lípidos e hipotiroidismo subclínico, los resultados son conflictivos. En el estudio de Whickham no se encontró relación; en el NHANES III, el promedio de colesterol total y de colesterol total elevado fueron mayores en personas con hipotiroidismo subclínico (TSH 6.7 - 14.9 mIU/L) que en sujetos eutiroides (TSH 0.36- 6.7)2. Sin embargo, cuando estos datos fueron ajustados a edad, raza, sexo y uso de hipolipemiantes, el hipotiroidismo subclínico no se asoció a colesterol elevado¹⁰.

Los diferentes resultados obtenidos pueden reflejar diferencias en la población estudiada (causa del hipotiroidismo subclínico, duración de la disfunción tiroidea, niveles de TSH), así como también diferencias en la edad, género y etnia de los sujetos evaluados. Adicionalmente el fumar y la resistencia insulínica pueden jugar un rol en mediar los efectos del hipotiroidismo leve sobre los lípidos séricos.

Embarazadas: La prevalencia del hipotiroidismo clínico en embarazadas en series internacionales es de un 0,3- 0,5% y del hipotiroidismo subclínico de un 2-3%. Sin embargo un estudio nacional reciente mostró una prevalencia de 0,6 y 35,3% respectivamente²³. Mujeres que tienen una enfermedad tiroidea de base son más susceptibles de presentar un hipotiroidismo durante el embarazo. El hipotiroidismo durante el embarazo se asocia a numerosas complicaciones, incluyendo aborto espontáneo, pre-eclampsia, mortinato, parto prematuro y hemorragia posparto. Una función tiroidea normal en la madre es crítica para el desarrollo cerebral en el feto y posterior desarrollo neuro-psico-intelectual en el niño. El tiroides fetal comienza a funcionar a las 10-12 semanas de gestación, pero los niveles normales de T4 libre y TSH sólo se alcanzan a las 36 semanas de embarazo. Durante el primer y segundo trimestre, período en el cual se produce mayoritariamente el desarrollo y maduración del Sistema Nervioso Central, las hormonas tiroideas derivan exclusivamente de la madre. Se ha demostrado que el Coeficiente Intelectual (CI) de hijos de madres hipotiroideas es 7 puntos más bajo que la de los hijos de madre eutiroideas y un 20% de aquellos tienen niveles < 85 puntos de CI^{12,13}.

Estudios recientes sin embargo, no han logrado demostrar fehacientemente que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico con levotiroxina durante el embarazo se asocie a mejoría cognitiva significativa en la descendencia¹¹. En la actualidad se están realizando otros estudios para aclarar esta controversia.

Adulto Mayor: el hipotiroidismo es una condición insidiosa, con una morbilidad significativa y con síntomas y signos inespecíficos, y sutiles, especialmente en el adulto mayor, que pueden ser atribuidos erróneamente a otras enfermedades. El Hipotiroidismo en el adulto mayor se desarrolla insidiosamente, por lo que los hallazgos típicos sólo están presentes en el 25 - 70%, provocando un retardo en el diagnóstico¹². Los pacientes mayores presentan menos síntomas y signos al compararlos con los más jóvenes¹². Se ha visto que en aquellos casos confirmados por laboratorio, el examen clínico estableció el diagnóstico en sólo el 10% de los pacientes. Muchas revisiones no mencionan las manifestaciones clínicas como criterios para el diagnóstico. Síntomas como fatiga, constipación, intolerancia al frío, rigidez muscular y articular, enlentecimiento físico y mental podrían ser considerados erróneamente como propios del envejecimiento. El adulto mayor puede presentar "signos atípicos" de hipotiroidismo tales como: ascitis, derrame pleural o pericárdico, disnea, apnea del sueño, HTA. En casos más avanzados puede haber dificultad en la marcha, visión borrosa, diplopía, tinitus y pérdida de la audición. Una de las manifestaciones que potencialmente más confunden es la demencia, la cual puede revertir, aún en casos muy severos, con la terapia de reemplazo. Los pacientes mayores son más sensibles a los hipnóticos, sedantes y analgésicos.

En cambio, el hipotiroidismo subclínico en esta población se ha asociado con una menor morbilidad y mortalidad, especialmente en \geq de 75 años, por lo que la terapia específica en estos casos, es al menos discutible¹².

1.2 Alcance de la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

La presente guía está diseñada para ser utilizada a nivel primario, secundario y terciario de salud, dirigida a los pacientes susceptibles a ser tamizados, tratados y seguidos por hipotiroidismo primario.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Equipo de Atención Primaria de Salud: médicos, enfermeras, matronas, nutricionistas.
Especialistas: endocrinólogo, internistas, ginecólogos, psiquiatras, geriatras, neurólogos.

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella, sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con hipotiroidismo.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

1. Entregar recomendaciones a los usuarios de esta guía en prevención primaria, tamizaje, sospecha diagnóstica, diagnóstico y tratamiento del Hipotiroidismo primario.
2. Mejorar la calidad de vida de las personas con hipotiroidismo y prevenir complicaciones asociadas.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

¿Cuáles son los factores a considerar en la prevención primaria del Hipotiroidismo?

El aporte adecuado de yodo en la dieta es necesario para mantener una función tiroidea óptima. En Chile existen programas de monitoreo de yodación de la sal (concentraciones de yodo de 20-60 ppm), por lo que la carencia de yodo ya no es una causa de hipotiroidismo, sino más bien la etiología más frecuente corresponde a una enfermedad autoinmune de la tiroides.

¿A qué grupos se les debe realizar tamizaje?

- Antecedentes de cirugía tiroidea, terapia con radioyodo o radioterapia cervical.
- Disfunción tiroidea previa conocida.
- Presencia de anticuerpos antitiroideos.
- Hipercolesterolemia.
- IMC > 30.
- Infertilidad.
- Embarazadas.
- Hallazgo de bocio al examen físico.
- Uso crónico de amiodarona o litio.
- < de 65 años con Depresión confirmada.
- ≥ de 65 años con sospecha de depresión o trastornos cognitivos.
- Síndrome de Down.
- Síndrome de Turner.
- Antecedente personal de otras enfermedades autoinmunes:
 - Diabetes Mellitus 1.
 - Síndrome Sjögren.
 - Esclerosis sistémica progresiva.
 - Artritis reumatoide.
 - Enfermedad de Addison.
 - Enfermedad celíaca.
 - Vitiligo.

¿Cuáles son los criterios para sospechar Hipotiroidismo?

Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo de la edad del paciente y de la velocidad de progresión de la enfermedad^{13,14,15}.

Debe considerarse que un porcentaje significativo de los pacientes afectados pueden ser asintomáticos.

Síntomas sugerentes de hipotiroidismo

Intolerancia al frío persistente	Constipación
Astenia orgánica	Hipermenorrea
Somnolencia persistente	Aumento de peso leve
Bradipsiquia	Depresión
Mialgias	
Síndrome túnel carpiano	

3.2. Confirmación diagnóstica

¿Cómo orientar la anamnesis del diagnóstico de Hipotiroidismo?

La historia familiar de disfunción tiroidea es importante, al igual que el antecedente de fármacos (amiodarona, litio), cirugía, radioterapia cervical y radioyodo.

Los síntomas sugerentes de hipotiroidismo, previamente descritos, tienen una baja especificidad para el diagnóstico, por lo cual el interrogatorio debe evitar inducir respuestas positivas en el paciente.

En general el interrogatorio debe ser dirigido a pesquisar síntomas que el paciente puede no referir en forma espontánea.

¿Cómo se hace el examen físico para el diagnosticar Hipotiroidismo? Hay que prestar atención a los siguientes signos:

En el examen físico general debe focalizarse en las características de la fascie (vultuosa), piel (pálida, fría, reseca, infiltrada, vitiligo), fanéreos (perdida de cola de la ceja y caída de cabello), temperatura (hipotermia), frecuencia cardíaca (bradicardia) e hipertensión diastólica.

En el examen segmentario es fundamental la palpación tiroidea (tamaño, consistencia, nodularidad), la detección de signos de infiltración por mixedema (edema palpebral, macroglosia, voz ronca, derrame pleural o pericárdico, ascitis, edema EEII), galactorrea y las alteraciones neurológicas (fase relajación reflejos enlentecida, síndrome del túnel carpiano).

Cabe hacer notar que el examen físico puede ser completamente normal en pacientes con hipotiroidismo.

¿Qué exámenes de laboratorio son necesarios para diagnóstico de Hipotiroidismo?

- TSH como examen inicial; si los valores son elevados ≤ 10 mIU/L se deberá agregar T4 libre (T4L); no es necesario medir T3. Se debe tener en cuenta que en pacientes severamente enfermos, los rangos de TSH son diferentes al de los pacientes ambulatorios. En pacientes hospitalizados y en condiciones graves, rangos de TSH de 0.1–20 mIU/L pueden considerarse normales. En estos casos se recomienda solicitar TSH y hormonas tiroideas cuando realmente se considere que el paciente tiene un trastorno tiroideo^{14,16,17,18,19}.
- Condiciones de toma de muestra: dado el ritmo circadiano de TSH, la muestra debe tomarse temprano en la mañana. Si el paciente ya estaba tomando levotiroxina, la muestra debe tomarse antes de la toma del medicamento.
- Hipotiroidismo 2rio: para mayor información en este grupo de pacientes, se pueden seguir las Guías Clínicas de Tumores del SNC (Hipofisarios).

Debe considerarse el diagnóstico de hipotiroidismo cuando existen algunas alteraciones de laboratorio, como hipercolesterolemia (colesterol total y LDL elevados), anemia, elevación de creatinfosfoquinasa (CPK o CK), e hiponatremia.

¿Cuáles son los criterios para hacer el diagnóstico diferencial de Hipotiroidismo?

La baja especificidad de las manifestaciones clínicas hace necesario considerar otras patologías que pueden tener síntomas o signos similares:

- Depresión.
- Demencia.
- Síndrome fatiga crónica.
- Síndrome nefrótico.
- Insuficiencia renal crónica.
- Anemia.
- Amiloidosis.
- Síndrome Ictérico.
- Insuficiencia Cardíaca derecha.
- Bradiarritmia.
- Hiperprolactinemia.

¿Cuáles son los criterios de derivación a especialista?

- Embarazo (con o sin tratamiento).
- Antecedentes cáncer tiroideo.
- Adulto mayor con alto riesgo cardiovascular.
- Cardiopatía coronaria conocida asociada.
- Insuficiencia cardíaca de base.
- Sospecha hipotiroidismo 2rio.
- Mantención TSH elevada pese a terapia en 2 controles.

- Sospecha clínica o de laboratorio de hipotiroidismo severo.
- Nódulo palpable.
- Bocio persistente.
- Uso de amiodarona o litio.

3.3. Tratamiento

¿Cuál es el tratamiento farmacológico del Hipotiroidismo?

La droga de elección es la levotiroxina (LT4)¹⁸. No se recomienda el uso de triyodotironina (T3) por su vida media corta y los riesgos de sobredosificación asociados a su uso.

Dosis L-T4 según TSH:

- Elevada ≤ 10 * 25 - 50 ug/día
- 10 - 20 50 - 100 ug/día
- > 20 1,0 - 1,6 ug/kg/día según edad

(*) En el adulto ≥ 75 años, no se recomienda iniciar tratamiento con estos niveles de TSH, ya que aumenta el riesgo de sobretratar e inducir osteopenia y arritmias supraventriculares (fibrilación auricular).

Consideraciones específicas

- Ingesta en ayunas.
- Separar de otros fármacos (hidróxido aluminio, Fe, Ca, omeprazol, colestiramina).
- Aumento dosis en embarazo o estrógenos orales (ACO, THR).
- Se recomienda evitar los cambios de marca, en caso de cambio se debe controlar TSH para evaluar necesidad de ajuste de dosis.
- Dosis menores y progresivas en adulto mayor.

La dosis diaria de LT4 en el tratamiento de pacientes con enfermedades tiroideas ha sido estudiada extensamente, especialmente en lo que se refiere al reemplazo del hipotiroidismo.

Una absorción eficiente de la LT4 oral es importante para asegurar un óptimo tratamiento. La LT4 oral es absorbida en el yeyuno e íleon. Su absorción para que sea óptima, requiere de ayuno de 30 minutos o más y evitar ingesta concomitante de: fibras en la dieta, soya, colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, carbonato de calcio.

El aumento del pH gástrico (omeprazol, gastritis crónica atrófica, infección por *Helicobacter pylori*), disminuye la absorción de LT4²⁰.

Cuando se comienza con la terapia con LT4, la dosis inicial en sujetos jóvenes es equivalente a la dosis completa. Sin embargo, es prudente elegir una dosis más baja en sujetos mayores y en

pacientes con alto riesgo cardiovascular, con el fin de evitar eventos agudos. La dosis baja inicial se ajusta gradualmente con intervalos de 4-6 semanas hasta que los niveles de TSH retornen al rango normal.

En el caso de embarazo, en pacientes bajo terapia con levotiroxina, debe aumentarse la dosis de sustitución en 30 - 50%, debido a los mayores requerimientos de hormona tiroidea en esta etapa de la vida y los niveles a alcanzar dependerán del trimestre (primer trimestre: TSH < 2.5 mIU/L, segundo y tercer trimestre: TSH < 3.0 mIU/L)^{21,22}.

3.4. Seguimiento y rehabilitación

¿Cuáles son los criterios de seguimiento de la persona con Hipotiroidismo?

El seguimiento puede ser efectuado en APS por médico general, con el objetivo de mejorar la sintomatología del paciente y lograr niveles de T4 libre normales con TSH entre 1-3 uUI/ml. Este rango de TSH debe ser ajustado en el adulto mayor en el rango entre 3-6 uUI/ml, para evitar la sobresustitución²².

El control clínico debe realizarse 6 a 8 semanas de iniciada la terapia con resultado de TSH y T4L, para lo cual se debe dar orden de examen al inicio de tratamiento. En el caso de no lograr una normalización clínica o de laboratorio, se recomienda su derivación al endocrinólogo.

El tratamiento generalmente es permanente, y si el paciente se mantiene con niveles normales de TSH y su condición fisiológica estable, sus controles deben ser anuales²³.

Ante algunos cambios fisiológicos: embarazo, aumento o baja de peso importante, uso de estrógenos orales, anticonvulsivantes, rifampicina, debe medirse niveles de TSH y T4L para ajustar la dosis y derivar a endocrinólogo.

En el caso de pacientes en terapia con levotiroxina, posterior a una ablación tiroidea por cáncer tiroideo diferenciado, durante los primeros años de seguimiento, se recomienda mantener niveles normales de T4 libre y TSH bajo el rango normal para disminuir el riesgo de recidiva tumoral. El nivel de TSH a alcanzar, depende del estadio tumoral y debiera ser establecido por el especialista.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Diseminación

La guía clínica está disponible en el sitio web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, sección “Infórmese del AUGE”.

Otras versiones de la guía:

Versión resumida (protocolo): No disponible

Versión para pacientes: No disponible

Versión de bolsillo: No disponible

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas, pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Dr. Nelson Wohlk	Endocrinólogo Ex Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, Jefe Sección de Endocrinología Hospital del Salvador. Universidad de Chile, División Oriente.
Dr. Pedro Pineda	Endocrinólogo Representante de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes Sección Endocrinología y Diabetes Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Clínica Santa María
Dr. Jorge Sapunar	Msc. Endocrinólogo Epidemiólogo Clínico, Departamento de Medicina Interna Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera
Dra. Lorena Mosso	Endocrinóloga Dirección del Departamento de Endocrinología, Universidad Católica
E.U. Alicia Villalobos	Enfermera Encargada del Programa del Adulto Mayor Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá	Jefa Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

Diseño y Diagramación Guía Clínica:

Lilian Madariaga

Secretaría Técnica AUGE

Ministerio de Salud

5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Medline y fuentes secundarias (Cochrane Library, DARE, HTA Database), que privilegió la identificación de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica de buena calidad, y en ausencia de éstas, estudios originales del mejor nivel de evidencia disponible. Esta búsqueda fue complementada con literatura aportada por el grupo de expertos.

5.4 Formulación de las recomendaciones

Se realizó mediante consenso simple.

5.5 Validación de la guía

No se realizó una aplicación piloto de la guía.

Previo a su publicación, la guía fue sometida además a revisión por:

- Dra. Dolores Tohá Torm. Encargada Secretaría Técnica AUGÉ. DIPRECE. Subsecretaría de Salud Pública.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 5 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

ANEXO 2. Glosario de Términos

TSH	Hormona Tiro estimulante
LDL	lipoproteínas de baja densidad
AcTPO	Anticuerpo antitiroperoxidasa
HTA	Hipertensión Arterial
ppm	partículas por millón
IMC	Indice de Masa Corporal
EEII	Extremidades Inferiores
T3	Triyodotironina
CPK o CK	Creatinquinasa (CK) o Creatinfosfoquinasa (CPK)
LT4	Levotiroxina
Fe	Fierro
Ca	Calcio
ACO	Anticonceptivos orales
THR	Terapia hormonal de reemplazo
APS	Atención Primaria de Salud
T4L	Tiroxina Libre

REFERENCIAS

- ¹ Hypothyroidism. M Devdhar, YH Ousman, KD Burman. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 595-615.
- ² Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010 Ministerio de Salud. www.minsal.gob.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf.
- ³ The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977; 7(6): 481-93.
- ⁴ Subclinical hipothyroidism. G Papi, E Uberti, C Betterle, C Carani, EN Pearce, LE Braverman, E Roti. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007 14; 197-208.
- ⁵ Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. MI Surks, E Ortiz, GH Daniels, CT Sawin, NF Col, RH Cobin, JA Franklyn, JM Hershman, KD Burman, MA Denke, C Gorman, RS Cooper, NJ Weissman. *JAMA* 2004; 291: 228-38
- ⁶ Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American association of clinical endocrinologists, the American thyroid association and the endocrine society. MI Surks *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 586-7.
- ⁷ Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. AR Cappola, LP Fried, AM Arnold, MD Danese, LH Kuller, GL Burke, RP Tracy, PW Ladenson. *JAMA* 2006; 295 (9): 1033-41
- ⁸ The Clinical Significance of Subclinical Thyroid. Dysfunction. Biondi B, Cooper DS. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76-131.
- ⁹ Subclinical hypothyroidism. Cooper DS. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 260-5.
- ¹⁰ Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. Morris MS, Boston AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. *Atherosclerosis* 201; 155 (1): 195-200.
- ¹¹ Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:493-501.
- ¹² Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. Nanchen D, Gusekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al PROSPER Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:852-61.
- ¹³ Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. PA Singer, DS Cooper, EG Levy, PW Ladenson, LE Braverman, G Daniels, FS Greenspan, IR McDougall, TF Nikolai. *JAMA*. 1995; 273: 808-12.

-
- 14 AACE Thyroid Task Force . American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8 (6) 457-69.
 - 15 The Thyroid gland. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. eds: *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2008: 377-405.
 - 16 UK guidelines for the use of thyroid function tests. Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid. Foundation 2006. [http:// www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf](http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf)
 - 17 American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicolof JT, Solomon DH. *JAMA*. 1990; 263: 1529-1532.
 - 18 Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. *JAMA*. 1995; 273: 808-12.
 - 19 Thyroid function disorders - Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. Muller AF, Berghout A, Wiersinga W, Kooy A, Smit JWA , Hermus A. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66 (3): 134-42.
 - 20 Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B. *N Engl J Med*. 2006 ; 354: 1787-95.
 - 21 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. *N Engl J Med* 2004; 351:241-249.
 - 22 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot, LJ, Glinor D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:S1-S47.
 - 23 Thyroid function disorders - Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. AF Muller, A Berghout, W Wiersinga, A Kooy, JWA Smit, A Hermus. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66 (3): 134-42.
 22. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. JR Garber, RH Cobin, H Gharib, et al. *THYROID*, 2012; 22: 1200-1235.
 - 23 Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea funcional en embarazadas chilenas sin antecedentes de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Margozzini P, Solari S, Lyng T et al. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1401-1408.