



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS:

**INCIDENCIA DE HIPONATREMIA DURANTE LA
PREPARACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES
TRATADOS CON ¹³¹I. UN ESTUDIO DE COHORTE.**

PRESENTA EL ALUMNO:
DR. ALBERTO NAVARRO LARA

TUTOR:
DR. BERNARDO PÉREZ ENRÍQUEZ



MÉXICO D.F.

MARZO DE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dr. Bernardo Pérez Enríquez
Profesor Adscrito al Servicio de Endocrinología
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mi esposa Dora Lizeth, por su apoyo incondicional para lograr mis metas profesionales, a mi hijo Alberto que aunque es pequeño ha notado mi ausencia ocasional por la dedicación a mi profesión y aun así me da un abrazo al verme llegar a casa y para otro angelito que viene en camino, que con solo saber su presencia es una fuente de energía vital para continuar en el arduo camino de la vida y de la medicina. A mi madre, que aunque lejos en la distancia siempre estuvo presente de pensamiento y corazón y seguramente rezó muchas noches por mi bienestar y el de mi familia. No puedo dejar de mencionar a una persona que ya desde hace muchos años no me pudo acompañar en vida, quien sin duda en donde se encuentre ha visto y celebrado mis logros. Que el tiempo que estuvimos juntos fue suficiente para aprender su ejemplo y enseñarme como debe dirigir su vida un hombre, gracias a mi padre.

A todos mis profesores de curso por su interés en mi aprendizaje y superación profesional, en especial al Dr. Bernardo Pérez Enríquez, que gracias a su apoyo y dedicación fue posible la realización de este trabajo.

Al personal de laboratorio de tiroides por su participación y ayuda en el análisis de las muestras, en especial a la QFB. María Guadalupe López Carrasco y a la QFB. Magdalena Kanan Falcón.

A mis compañeros de curso, quienes han compartido sus experiencias y problemas conmigo y siempre han estado en los momentos en que se requiere del apoyo de un amigo.

CONTENIDO

	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. ANTECEDENTES.....	05
III. OBJETIVOS	19
IV. HIPÓTESIS.....	20
V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	21
VI. PACIENTES Y METODOS.....	23
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
VIII. RESULTADOS.....	27
IX. DISCUSIÓN.....	31
X. CONCLUSIONES.....	34
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

INCIDENCIA DE HIPONATREMIA DURANTE LA PREPARACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES TRATADOS CON ¹³¹I. UN ESTUDIO DE COHORTE.

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino cuyo tratamiento está constituido inicialmente por tiroidectomía total y resección ganglionar, profiláctica o terapéutica. Así mismo, como parte del tratamiento habitualmente se administra una dosis ablativa y/o terapéutica de ¹³¹I, cuya finalidad es disminuir el riesgo de recidiva tumoral y mejorar la sobrevida a largo plazo de los pacientes.

Como parte de la preparación de los pacientes que recibirán una dosis de ¹³¹I es necesario que las concentraciones de TSH se encuentren por encima de 30 µU/ml. Para este fin habitualmente se suspende el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas y se sugiere además una dieta baja en yodo (DBY), que debe iniciarse por lo menos 2 semanas antes de la administración de ¹³¹I. Es importante mencionar que para lograr una reducción significativa del yodo corporal, la DBY incluye el retiro de la sal yodatada, que es una fuente significativa del sodio que debe recibir en forma cotidiana cada individuo.

Diversos consensos y guías clínicas (ATA, ETA, AACE y SMNE) sobre el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides sugieren que además se indique una DBY. El tiempo recomendado para llevar esta dieta es de 2 semanas, durante el periodo en el que el paciente se encuentra sin hormonas tiroideas y desarrollando hipotiroidismo para que se logre el incremento de TSH mencionado. Para lograr el incremento en la concentración sanguínea de TSH existen 2 opciones. La primera opción es la suspensión, por lo menos durante 4 semanas, de la terapia con hormonas tiroideas, en los pacientes que

previamente fueron tratados con tiroidectomía total o casi total y que es el procedimiento que se utiliza en la gran mayoría de las ocasiones en nuestro país. La segunda opción es la administración de rhTSH, durante la cual el paciente no suspende el tratamiento con hormonas tiroideas. Este fármaco tiene un costo alto (alrededor de \$2,000 USD cada vez que se utilice) por lo que en nuestro medio es poco frecuente que se utilice para la preparación de los pacientes de bajo riesgo que recibirán una dosis ablativa de ^{131}I .

La base conceptual del uso de una DBY, es que la depleción de yodo corporal hará que el tejido residual tiroideo o metastásico exprese una mayor cantidad de cotransportadores de sodio/yoduro (NIS, del acrónimo sodium/iodide symporter) transmembranales, lo que condicionaría una mayor captación de ^{131}I y supuestamente una mejor ablación o destrucción del remanente tiroideo y/o de la enfermedad metastásica.

El beneficio de la DBY es teórico, ya que no existen estudios prospectivos que hayan demostrado que esta estrategia mejore el pronóstico del paciente. Esta dieta por lo general implica una dieta baja en sal, ya que es la principal fuente de yodo en la población mexicana, además de pescados, mariscos y lácteos. Sin embargo, se ha descrito que la DBY, puede favorecer el desarrollo de hiponatremia sintomática que puede ser grave en algunos pacientes sobre todo en los de mayor edad. Hasta el momento actual no existen estudios prolectivos de cohorte, que evalúen en forma sistemática la incidencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de hiponatremia en pacientes que se encuentran hipotiroideos antes de la administración de radioyodo y que además se les ha indicado una DBY.

En los últimos años, se han reportado diversos casos de pacientes a quienes se les administrará ^{131}I , y que presentaron hiponatremia grave y sintomática. En el reporte de Krishnamurthy y McDougall ⁽¹⁾ se describen 2 pacientes de 70 y 81 años, quienes después

de recibir una DBY se presentaron al servicio de urgencias por síntomas de hiponatremia, se les encontró con un sodio sérico de 115 y 116 mmol/L respectivamente. En el segundo caso el único factor asociado fue el uso concomitante de 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Aunque el hipotiroidismo se considera una causa de hiponatremia, la paciente del segundo caso se encontraba eutiroidea y había recibido 2 dosis de rhTSH y por lo tanto no había suspendido su tratamiento con hormonas tiroideas.

En el año de 2008, Shakir *et al* ⁽²⁾, también reportaron 5 casos de hiponatremia en la misma situación. En su serie la edad media fue de 73 años con rango de 66-87 años, de los 5 casos 4 fueron mujeres, los valores promedios de los diferentes parámetros fueron para el sodio 115.6 ± 1.16 mmol/L, TSH 94.8 ± 30.47 μ UI/ml, osmolalidad sérica 250.4 ± 5.3 mOsm/kg, yoduria 15.8 ± 41.1 μ g/día, sodio urinario 135 ± 27.1 (100-260 mmol/día). Un dato relevante de esta serie fue la concentración sanguínea de hormona antidiurética (ADH) durante el episodio de hiponatremia y que fue 7.8 ± 2.33 pg/ml, mientras que en estado eutiroideo las concentraciones bajaron a 1.9 ± 0.55 pg/ml (rango de referencia: 1-13.3 pg/ml). Aunque ambos valores se encuentran dentro de los rangos normales, la mayor concentración de ADH en el estado hipotiroideo, sugiere la presencia de un estado de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) en el hipotiroidismo y lo anterior se asocia con hiponatremia eurolémica. La presencia de una SIADH se apoya por los valores de sodio urinario, los cuales en un contexto de hiponatremia grave sintomática son inapropiadamente normales. Dentro del diagnóstico diferencial del SIADH se encuentra el hipotiroidismo, por lo que ambos factores seguramente fueron los que mayormente influyeron en el estado hidroelectrolítico de los pacientes y probablemente tuvo un efecto coadyuvante la DBY. Ninguno de éstos pacientes tuvo insuficiencia suprarrenal.

Como se puede observar, todos los pacientes fueron mayores de 65 años y un caso recibía en forma adicional hidroclorotiazida. Parecería además que la hiponatremia en este tipo de casos es menos frecuente en paciente jóvenes con las mismas características.

Abreviaturas:

DBY: Dieta Baja en Yodo, ¹³¹I: Radioyodo 131, TSH: Hormona Estimulante de Tiroides, rhTSH: TSH recombinante, ATA: American Thyroid Association, ETA: European Thyroid Association, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, SMNE: Sociedad Mexicana de Nutrición y endocrinología, NIS: cotransportador sodio/yoduro, ADH: Hormona Antidiurética, SIADH: Secreción Inapropiada de ADH.

ANTECEDENTES

METABOLISMO DEL YODO Y HORMONOGENESIS TIROIDEA

El yodo tiene un papel central en la fisiología tiroidea, siendo un constituyente de las hormonas tiroideas y un regulador de la función de la glándula. En condiciones normales el yodo se obtiene en su totalidad de la dieta. El yodo contribuye al 65% y 59% de la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) respectivamente. ⁽³⁾

El yodo ingerido se absorbe eficientemente en el tracto gastrointestinal tanto en su forma orgánica como inorgánica en alrededor 30 minutos y muy poco es eliminado por las heces. La cantidad de yodo ingerido varía ampliamente en las diferentes poblaciones del mundo dependiendo del tipo de dieta y de la adición de yodo a la sal de mesa. La formación de cantidades normales de hormonas tiroideas requiere de la disponibilidad de cantidades adecuadas de yodo exógeno de la dieta. La OMS recomienda en un adulto una ingesta de 150 µg/día, en la mujer embarazada 200 µg/día y en niños de 90-120 µg/día. ⁽⁴⁾ En los Estados Unidos la ingesta promedio diaria es de 150-300 µg ⁽⁵⁾. En México se tiene datos arrojados del programa ThyroMobil en el que se determinó la yoduria en niños escolares, la media fue de 176 µg/L y se encuentra dentro del rango considerado como suficiente, también se calcularon los porcentajes de la población con deficiencia y exceso en base a la yoduria que fueron del 27.6 y 21.3% tomando valores de corte de <100 µg/L y >300 µg/L respectivamente. ⁽⁶⁾

El yodo en su forma orgánica se convierte en su mayor parte a yoduro antes de su absorción. Existen otros órganos que concentran yoduro como son las glándulas salivales, mucosa gástrica, mucosa de colon, plexos coroides, glándulas mamarias y la placenta. La principal vía de eliminación es la renal, el cual depura dos tercios del yoduro plasmático y más del 90% del yoduro corporal excretado, por lo que determinación de la yoduria, es un indicador confiable de la ingesta de yodo por el sujeto. La vía fecal constituye sólo el 1% de la excreción de yoduro. ⁽⁷⁾

La poza corporal de yodo se encuentra prácticamente en la tiroides. La glándula, en circunstancias normales, contiene aproximadamente 8,000 µg, en el líquido extracelular 10-15 µg/L y en el pool periférico 250 µg.

Una vez que el yodo ingresa a la célula folicular, se requieren varios pasos para la formación de la hormona tiroidea, que incluyen: su captación mediante el NIS, su oxidación, la organificación del yoduro en la tiroglobulina, el acoplamiento intramolecular de las yodotironinas para la formación hormonal y finalmente liberación de las hormonas por acción del AMP cíclico.

Ya que la concentración de yoduro en plasma es mucho menor a la concentración tiroidea, se requieren de un mecanismo que concentre en contra de un gradiente. Este proceso se lleva a cabo mediante un cotransportador de membrana acoplado a sodio llamado NIS, el cual también es conocido como *SLC5A*. Una vez en el citoplasma del folículo tiroideo es necesario que el yoduro sea transportado hacia la luz folicular (coloide), mediante un nuevo transportador llamado pendrina, el cual es un intercambiador de cloro por yoduro. Estos mecanismos se describirán a detalle en las siguientes secciones.

NIS (Sodium-Iodide Symporter)

Como se mencionó previamente, la captación del yoduro por la tiroides se realiza contra de un gradiente electroquímico, para lo cual se utiliza al NIS localizado en la membrana basolateral. El gen del NIS esta se encuentra en el cromosoma 9p12-13.2 y codifica una glicoproteína de 643 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 70-90 Kd. La región codificadora consta de 15 exones y 14 intrones, y como miembro de la familia de transportadores de sodio es una proteína intrínseca de la membrana con 13 dominios transmembranales, con un extremo amino-terminal extracelular y uno carboxilo-terminal intracelular.⁽⁸⁾

Este cotransportador internaliza 2 moléculas de sodio (Na^+) junto con una de yoduro (I^-), lo cual tiene gran relevancia clínica, siendo el gradiente de sodio transmembranal un impulso que facilita esta vía de transporte. Una vez dentro de la célula folicular tanto el Na^+ y como el I^- , es necesario la movilización del sodio al espacio intersticial, lo cual se logra mediante la acción de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, permitiendo esto la recirculación del ion. Además, ya que se trata de un transporte activo se requiere de energía, la cual proviene de la Na^+/K^+ -ATPasa sensible a ouabaina. Por lo anterior, el bloqueo en la función de la Na^+/K^+ -ATPasa, se traducirá en una disminución de la función de los NIS. La actividad del NIS también puede bloquearse mediante tiocinato y perclorato, los cuales son inhibidores competitivos. (Las características completas del NIS se describen en la tabla 1).⁽⁸⁾

Este sistema de transporte genera un gradiente transmembranal de 20 a 40 veces, ya que los NIS también pueden transportar TcO_4^- , ClO_4^- y SCN^- , por lo que se han utilizado el TcO_4^- radioactivo como radiofármaco para estudios gamagráficos, de la misma manera el uso de KClO_4 , para bloquear la captación de yoduro. La afinidad de los NIS por el yoduro es mayor que para otros aniones inorgánicos como el bromuro o el cloruro. La transcripción del gen de NIS se incrementa por TSH, además de que aumenta la vida media del NIS en la membrana celular.⁽⁸⁾

La expresión de NIS se encuentra disminuida en adenomas tiroideos y carcinomas, lo cual contribuye a pérdida de captación de yodo en las células neoplásicas y se traduce en nódulos fríos en estudios gamagráficos. Sin embargo, los cambios en la localización subcelular de los NIS pueden también explicar este fenómeno.

PENDRINA

La pendrina es una glicoproteína transmembranal de 780 aminoácidos, altamente hidrofóbica con 11 dominios transmembranales expresados en la membrana apical del

folículo tiroideo. Este transportador funciona como intercambiador de iones de cloro y de yoduro. Esta glicoproteína también se encuentra en el sistema endolinfático del oído interno y en menores cantidades en otros tejidos. A diferencia del NIS, la pendrina no requiere de la presencia de sodio.

Su capacidad para catalizar el transporte de yoduro así como la deficiencia en la organificación del yoduro, en pacientes con síndrome de Pendred, sugiere que su principal función es facilitar el transporte apical del yoduro hacia la luz folicular. La función transportadora de la pendrina puede ser inhibida por sustancias como furosemide, probenecid y 4,4'-diisotiocyanostilbeno-2,2'-ácido disulfónico (DIDS). Las tinciones con inmunohistoquímica han mostrado su localización apical en la célula folicular, además de un aumento en su expresión en enfermedad de Graves. ⁽⁸⁾

Tabla 1. Características de los NIS

Proteína	643 amino ácidos, glicoproteína de 70-90 Kd.
Estructura	Proteína de membrana con 13 dominios transmembranales
Localización	Membrana basolateral de la célula folicular tiroidea.
Sustrato principal	Yoduro
Otros sustratos	ClO_3^- , SCN^- , SeCN^- , NO_3^- , Br^- , BF_4^- , IO_4^- , BrO_3^- .
Inhibidores	Perclorato, Tiocinato, Ouabaina.
Expresión en enfermedades tiroideas benignas	Aumentada en enfermedad de Graves. Normal o disminuida en tiroiditis de Hashimoto. Baja en bocio multinodular no tóxico. Baja en nódulos fríos.
Expresión en enfermedades tiroideas malignas	Baja en cáncer folicular o papilar de tiroides relación directa al grado de diferenciación. No expresado en cáncer anaplásico y carcinoma de células de Hürthle.
Expresión extratiroidea	Glándulas salivales y lagrimales, mucosa gástrica, intestinal y colónica, glándula mamaria, timo, páncreas.
Estimuladores de expresión	TSH, cAMP, forskolin, adenosina y prolactina.
Inhibidores de la expresión	TGF β 1, TNF α , IFN- γ , IL-6, IL-1 α , IL-1 β , ceramida, esfingomielinasa, yoduro, estradiol, T3, dexametasona, tiroglobulina.

SÍNTESIS DE LA TIROGLOBULINA (Tg)

Los grupos tirosilo dentro de la estructura primaria de esta proteína son los sitios en donde se unirá el yoduro para formar las hormonas tiroideas. La síntesis de la Tg se lleva a cabo en el retículo endoplásmico (RE) y se regula por factores específicos de transcripción (TTF), particularmente TTF-1, TTF-2 y Pax-8. Estos mismos factores también regulan la transcripción de la síntesis de la peroxidasa tiroidea (TPO) y de los receptores de TSH (TSH-R). El gen de la Tg parece tener su origen de 3 genes distintos ancestralmente, los cuales codifican la porción N-terminal de 1,190 residuos, la porción C-terminal de 541 residuos y una porción puente intermedia. ⁽³⁾

Después de la síntesis, la Tg naciente se encuentra agregada y posteriormente se separa en monómeros para formar dímeros estables. Este proceso es asistido por chaperonas, que escoltan a la Tg hacia el aparato de Golgi para su glicosilación.

PEROXIDASA TIROIDEA (TPO)

Esta enzima localizada en la membrana apical de la célula folicular tiroidea, cataliza la oxidación del yoduro para la formación yodotirosinas y subsecuentemente yodotironinas. El gen de la TPO codifica para una proteína de 933 residuos y un peso molecular de 103 Kd. Además la TPO tiene una homología en el 44% con la mieloperoxidasa. La transcripción del gen también se regula por factores como el TTF-1, TTF-2 y Pax-8. La proteína nuclear p300 es un coactivador de Pax-8 en la promoción del gen de la TPO. La TPO se sintetiza en los poliosomas y se glicosila con oligosacáridos ricos en manosa en el aparato de Golgi. Del total de la TPO formada sólo el 2% alcanza la membrana apical, el resto de moléculas que se encuentran parcialmente plegadas son degradadas por proteasas de serina y cisteína en el RE. La calnexina y calreticulina son esenciales para iniciar el plegamiento.

PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H₂O₂)

La tiroides acopla la reducción de H₂O₂ por la TPO con la oxidación del yoduro para permitir la yodación de la Tg con lo que se formaran las hormonas tiroideas. Por lo tanto, la generación de H₂O₂ es un punto clave en el control de la hormonogénesis. Su producción requiere de calcio y NADPH, siendo este último procedente de la acción de la NADPH oxidasa sobre el NADP. La actividad de la NADPH oxidasa, también llamada THOX o DUOX, requiere de la presencia de calcio. Los eventos moleculares en detalle para la formación de H₂O₂ no se conocen por completo. Existen 2 teorías, una de ellas refiere que la NADPH oxidasa produce oxígeno, con la subsecuente conversión a superóxido (O₂⁻) y después a H₂O₂ por medio de la superóxido dismutasa ⁽⁹⁾. La propuesta alternativa argumenta una transferencia directa de electrones del NADPH, mediante FAD, hacia el oxígeno. ⁽¹⁰⁾

Además de la función en la yodación de la Tg, el H₂O₂ interviene en otras vías metabólicas de la célula tiroidea. Puede regular la unión del heme con la TPO en la membrana apical. En estudios animales Corvilain *et al* ⁽¹¹⁾, demostró que el yoduro estimula la generación de H₂O₂ y que esta estimulación es mayor en tiroides con bajo contenido de yodo. Lo anterior puede favorecer, en un estado de deficiencia de yodo, una utilización más eficiente, además de proteger contra la sobreproducción hormonal en estados de exceso de yodo.

El exceso de H₂O₂ dentro de la célula puede ser tóxico, por lo tanto la yodación es regulada en gran parte por la disponibilidad de la H₂O₂ a través de la acción de la glutatión peroxidasa.

Un factor importante es la presencia de yodolípidos, los cuales se forman especialmente después de una carga de yodo. Uno de estos es el 2-yodoexadecanal el cual se aumenta de manera lineal con la adición de yodo. Este yodolípido inhibe a la

NADPH oxidasa y a la producción de H_2O_2 , por lo que estos mecanismos pueden retrasar la yodación de la Tg. Lo anterior ha sido descrito como parte de los posibles mecanismos de acción en el efecto de Wolff-Chaikoff.

PREPARACIÓN PARA LA YODACIÓN

Los componentes esenciales para este proceso son la Tg, TPO, H_2O_2 y el yoduro, lo cual se lleva a cabo en la membrana apical. Una vez internalizado el yoduro por medio de los NIS, este viaja a la membrana apical, donde la pendrina crea un ambiente suficiente de yoduro para la yodación. La Tg y la TPO pasan a través de un control de calidad intracelular que asegura su adecuada plegación y glicación antes de que alcancen la membrana apical, lo cual se logra por su transporte dentro de vesículas exocíticas hacia la membrana apical. Cuando se logran conjuntar todos estos factores se podrá llevar a cabo la oxidación y organificación del yoduro.

YODACIÓN DE LA Tg

Después de la oxidación del yoduro, este se une a algunos residuos tirosilo de la Tg, lo que constituye la organificación, produciendo 3-yodotirosina (MIT) o 3,5'-diyodotirosina (DIT). La Tg humana contiene 132 residuos tirosilo, pero no todos tienen la misma susceptibilidad de ser yodados. Se han identificado los sitios más susceptibles y que se encuentran localizados en el sitio 2,554, 130, 685, 847, 1,447 y 5 en orden de preferencia.

FORMACIÓN Y LIBERACIÓN DE LAS HORMONAS

Después de la formación de la MIT y DIT, se acoplan en parejas para formar T3 o T4, las cuales aún se encuentran unidas a la Tg en la luz de los folículos tiroideos. Es en la luz del folículo tiroideo donde se mantiene la poza de yoduro que puede estar unido a la Tg, la cual se encuentra de varias maneras como T3, T4, MIT o DIT, siendo un sitio de

almacenamiento muy eficiente. En los siguientes pasos del metabolismo de la Tg requiere de su entrada a la célula folicular. Lo anterior se lleva a cabo por micropinocitosis, estas vesículas se forman de la membrana apical e internalizan al coloide que incluye a la Tg yodada en sus múltiples formas, dichas vesículas rápidamente se fusionan con endosomas⁽¹²⁾. En este punto la Tg puede seguir 3 vías. La primera y más importante es la proteólisis con la liberación de T3 y T4, las MIT y DIT son desyodadas por enzimas específicas y el yoduro liberado es reciclado para nueva formación de hormonas. La T4 antes de abandonar la célula hacia la circulación puede sufrir una desyodación para convertir T3 de manera similar como sucede en la periferia. Los mecanismos por lo que las hormonas abandonan a la célula no son del todo claros. Estudios de inhibición enzimática han demostrado que las enzimas lisosomales catepsinas B, L y D, son de gran importancia en la proteólisis temprana de la Tg. El segundo destino de la Tg es su reciclaje hacia la luz folicular, aparentemente por un proceso de selección en el que se recicla la Tg inmadura. La tercera vía es que la Tg internalizada se transporta de manera intacta a la membrana basolateral y es secretada a la circulación sistémica sin cambios, lo anterior es conocido como transitosis, que es estimulada por la TSH y contribuye la concentración circulante de la Tg.^(13, 14, 15)

MODULADORES DEL METABOLISMO DEL YODO

El principal modulador que actúa a varios niveles del metabolismo intratiroideo del yodo es la TSH. Tales efectos incluyen aumento en la producción y expresión de Tg, TPO, NIS, a través de la estimulación de los factores de transcripción antes mencionados. También aumenta la producción de H₂O₂ con incremento de la actividad de la NADPH oxidasa, modifica la distribución de la TPO en las vesículas, aumenta la formación de T3 en relación a la T4, aumenta formación de gotas de coloide, así como la actividad de las catepsinas B y L pero no de la catepsina D en los lisosomas. En resumen, todos estos efectos aumentan la captación del yoduro por la tiroides y su regreso a la circulación en forma de hormonas.⁽¹⁶⁾

La disposición de yoduro es otro elemento que modula su mismo metabolismo. Su deficiencia condiciona un incremento en la estimulación por la TSH, con aumento de su captación, una mayor velocidad en el recambio del yoduro y facilita la producción de T3 en relación a la T4. El exceso de yoduro bloquea los mecanismos de yodación a través de la TPO-H₂O₂ los que retrasa la síntesis hormonal (efecto Wolff-Chaikoff).

HIPONATREMIA E HIPOTIROIDISMO

Se conoce desde hace varios años que la hiponatremia puede ocurrir en individuos con hipotiroidismo, sobre todo en casos severos. Se han establecido múltiples teorías de esta alteración en el paciente hipotiroideo. Sin embargo, no es posible precisar totalmente la causa de la hiponatremia en el paciente hipotiroideo y podría deberse a que las hormonas tiroideas tienen efecto sobre múltiples sistemas como la función renal, cardiovascular, eje hipotálamo-hipófisis adrenal, ADH, Péptido Natriurético Auricular (PNA), todos importantes en la regulación de agua y sodio.

Un mecanismo propuesto es que a pesar de la hiponatremia, existe un aumento del sodio corporal total, lo cual sugiere una alteración importante en la excreción de agua. La teoría anterior se apoya en los trabajos de Skowsky y Kikuchi *et al* ⁽¹⁷⁾, quienes encontraron que los pacientes hipotiroideos con o sin hiponatremia tienen una disminución en la capacidad de excreción de agua libre, así como una falla para lograr una dilución urinaria máxima apropiada y un retraso en la eliminación de una carga de agua.

Además, demostraron en su estudio que los niveles de ADH eran elevados y no fueron adecuadamente suprimidos en respuesta a disminución de la osmolalidad plasmática en pacientes hipotiroideos. En los pacientes hipotiroideos con sodio sérico entre 130-142 mmol/L, el 75% tienen un incremento en las concentraciones plasmáticas de ADH y no tienen una supresión normal después de una carga de agua. ⁽¹⁷⁾

Para evaluar la respuesta de la ADH a un estímulo osmótico Iwasaki *et al* ⁽¹⁸⁾, infundió solución hipertónica a 8 pacientes con hipotiroidismo primario severo, la capacidad de depuración de agua se evaluó sólo en 5 pacientes con una carga IV de agua. El aumento de la ADH junto con el aumento en la osmolaridad sérica fue normal o subnormal en todos los pacientes. Los niveles basales de ADH fueron significativamente menores en los pacientes con hipotiroidismo versus el grupo control. En 2 pacientes que mostraron hiponatremia leve-moderada en el estado basal y un defecto en la dilución de la orina durante la carga de agua, los niveles de ADH fueron adecuadamente suprimidos en ambos casos. Lo que sugirió que la elevación inapropiada de la ADH no es común en pacientes con mixedema y que la alteración en la depuración de agua es por mecanismos no dependientes de ADH. ⁽¹⁸⁾

En el estudio de Ota *et al* ⁽⁸⁾, mostraron algunos datos discordantes con lo reportado por otros autores. Este estudio se realizó sólo en 5 pacientes hipotiroideos y 5 sujetos normales, a los hipotiroideos se les estudio de manera longitudinal con mediciones basales (hipotiroideo) y con reemplazo hormonal (eutiroideo), a los sujetos normales se les realizó una sola determinación, se evaluaron parámetros de laboratorio antes y después de una carga de agua vía oral. Sus resultados mostraron: a) los grupos no tenían diferencias significativas de manera basal en los valores de tasa de flujo de orina, osmolalidad urinaria y depuración de agua, b) una disminución importante en la excreción de agua durante el hipotiroidismo comparado contra el estado eutiroideo y más aún contra sujetos normales, c) la osmolalidad urinaria disminuyó en los 3 grupos durante la carga de agua, d) aunque en los 3 grupos la depuración de agua aumentó, fue más eficiente en los sujetos normales, seguidos por los pacientes ya en estado eutiroideo y por último en el estado hipotiroideo, e) el péptido natriurético (PNA) basal fue significativamente menor en hipotiroideos comparado con los otros 2 grupos y durante la carga de agua se mantuvo sin cambios en los eutiroideos y aumentó levemente en los otros 2 grupo, f) los niveles de ADH de manera basal fueron similares en los 3 grupos, durante la carga de agua en los sujetos normales y en el grupo eutiroideo disminuyeron

de manera significativa y en el grupo de hipotiroideos aunque hubo variaciones no fueron significativas. Estos resultados concuerdan con los de Skowsky y Kikuchi *et al* ⁽¹⁷⁾, en cuanto al hecho de que los hipotiroideos tiene una alteración en su capacidad para depurar una carga de agua y en la falta de supresión de los niveles de ADH. Son discordancia respecto a los niveles basales de ADH. Comparado con los resultados de Iwasaki *et al* ⁽¹⁸⁾, tiene concordancia con los valores basales de ADH en que se encuentra normales bajos y con la falta de depuración de agua en el estado de hipotiroidismo severo.

En una revisión de Hierholzer *et al* ⁽²⁰⁾, referente al mixedema asociado con un trastorno en las concentraciones de sodio, se concluye que existen causas primarias o directas por la deficiencia de hormonas tiroideas e indirectas como las alteraciones en la función cardiovascular y renal. Las principales propuestas que hacen como causa de hiponatremia se mencionan a continuación, a) es la existencia de depósitos intersticiales de mucopolisacáridos hidrofílicos que condicionan retención de agua y sodio así como alteraciones en la circulación sistémica y en el drenaje linfático, b) la hiponatremia es una consecuencia indirecta de la deficiencia de T3 y es causada directamente por alteración en la reabsorción renal sodio, c) la Na/K-ATPasa renal se encuentra disminuida en segmentos específicos de la nefrona, d) el papel de la elevación inadecuada de la ADH no parece ser un factor determinante en el mixedema y e) la capacidad deteriorada de la excreción renal de agua es causada por deterioro de la TFG. ⁽²⁰⁾

El SIADH en los pacientes con hipotiroidismo no está del todo claro, al igual que la correlación entre la ADH plasmática y la eficacia en la excreción renal de una carga de agua en el estado hipotiroideo.

Las hormonas tiroideas actúan directamente en las células tubulares proximales induciendo la expresión del gen de la Na/K-ATPasa, por lo que existe disminución de la actividad enzimática en el hipotiroidismo con una disminución en la reabsorción de

sodio⁽²¹⁾. La actividad de intercambio de la bomba $\text{Na}^+\text{-H}^+$ en el borde en cepillo del túbulo proximal se encuentra alterada en estudios en ratas ⁽²²⁾. Ambos contribuyen a una disminución en la capacidad de reabsorber sodio en el túbulo proximal en los pacientes hipotiroideos.

La hiponatremia se podría explicar por mecanismos tanto pre como post-renales. Los pacientes hipotiroideos tienen un incremento del 50-60% en las resistencias vasculares periféricas y una disminución del gasto cardiaco del 30-50% con una disminución proporcional de la tasa de filtración glomerular (GFR) y del flujo plasmático renal ⁽²³⁾. Allon *et al* ⁽²⁴⁾, compararon la función tubular en pacientes con hipotiroidismo, pacientes con daño renal crónico leve con GFR similar y con sujetos sanos. Encontraron que las alteraciones en el sodio y agua en los pacientes hipotiroideos fueron comparables con las presentes en los pacientes eutiroideos pero con daño renal similar. Por lo anterior sugirió que las alteraciones en el sodio podrían ser consecuencia directa de la disminución en la GFR.

Montenegro *et al* ⁽²⁵⁾, estudió la tasa de filtración glomerular y la concentración de electrolitos séricos en 41 pacientes con hipotiroidismo primario antes y después de la sustitución hormonal. Todos los pacientes tenían disminución de la GFR y 22 presentaron elevación de los niveles séricos de creatinina. La hiponatremia se documentó en 45% de los 22 pacientes con elevación de la creatinina y sólo en 21% de los 19 pacientes con creatinina normal. Todas las alteraciones se corrigieron con la sustitución hormonal. Concluyeron que la depuración de creatinina se encontraba discretamente disminuida en todos los pacientes con hipotiroidismo, lo cual era más aparente en pacientes de mayor edad. Así mismo, concluyeron que entre mayor deterioro de la función renal exista en los hipotiroideos, será más común encontrar hiponatremia. Estos resultados apoyan a las observaciones realizadas por Allon *et al* ⁽²⁴⁾.

Es difícil asegurar un mecanismo único como causa de hiponatremia en los pacientes con hipotiroidismo, pues existen resultados contradictorios en algunos puntos como se ha mencionado. La mayoría de los estudios y reportes de pacientes hipotiroideos con hiponatremia reportan una elevación de ADH, con concentraciones suprimidas de aldosterona y actividad plasmática de renina, además con ausencia de datos clínicos de hipovolemia como ortostatismo, taquicardia, mucosas secas o disminución de turgencia de la piel y en los casos en que se evaluó la función adrenal, esta fue normal. (2, 26, 27)

Una teoría con adecuado sustento es que la disminución de la GFR por disminución del flujo renal, como se ha demostrado en los pacientes hipotiroideos, lleva a una disminución en la eliminación de agua libre y del flujo de orina en el túbulo distal. Además se ha demostrado una disminución de la síntesis y secreción del PNA en el paciente hipotiroideo llevando a disminución de la natriuresis.

Con lo anterior, la evidencia indica que la hiponatremia en el hipotiroidismo es multifactorial ya que las hormonas tiroideas actúan prácticamente en todos los sistemas del organismo por lo que el hipotiroidismo lleva a una disfunción en múltiples niveles lo cual explica la dificultad para encontrar con exactitud la fisiopatogenia de la hiponatremia.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON ¹³¹I PARA PACIENTES CON CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

En el INCMNSZ los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que recibirán una dosis de ¹³¹I se encuentran con tratamiento sustitutivo. Alrededor de 4 semanas antes de recibir el ¹³¹I deben suspender el tratamiento con hormonas tiroideas. Así mismo, el departamento de Medicina Nuclear les da la indicación por escrito para que realicen una DBY, que debe iniciarse 2 semanas antes del tratamiento con ¹³¹I (tabla 2). Alrededor de tres semanas después del retiro del tratamiento con hormonas tiroideas, a todos los pacientes se les realiza una cuantificación de TSH para corroborar que su concentración

será adecuada para el tratamiento con ^{131}I . La mañana que reciben la dosis de ^{131}I , se les inicia a cada paciente hidratación vía oral con alrededor de 2 litros de agua adicionales a los incluidos en la dieta y que ingieren en el transcurso del día. Ya recibida la dosis de ^{131}I , los pacientes ingresan a un área de aislamiento, no se realizan más tomas de muestras sanguíneas o de orina por riesgo de contaminación, sólo en caso estrictamente necesario con las medidas de precaución necesarias. El paciente es egresado una vez que la dosis de exposición de radiación se encuentre en los rangos de seguridad establecidos.

Tabla 2. Indicaciones de la dieta baja en yodo

ALIMENTOS QUE DEBEN DE EVITARSE 2 SEMANAS ANTES DEL RASTREO Y TRATAMIENTO CON ^{131}I
<ul style="list-style-type: none"> - Sal yodatada o sal de mar, incluyendo frituras saladas. - Leche o productos lácteos (se permiten alimentos que lo contengan en pequeñas cantidades). - Pescados, especialmente camarones, algas, almejas y ostiones. - Embutidos como jamón, salchicha y salami. - Panes (usualmente pan blanco o de caja). - Alimentos y medicinas que contengan colorantes rojos (ej. Vitaminas, etc.). - Chocolate, productos de Soya, alimentos de restaurante y comida asiática, pizza y chile.
COMIDA PERMITIDA
<ul style="list-style-type: none"> - Carne fresca. - Papas o arroz. - Pan de trigo o pan integral. - Verduras frescas o fritas. - Frutas frescas o fritas.

OBJETIVOS

PRIMARIOS:

- Determinar la frecuencia de hiponatremia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que serán tratados con ^{131}I y que recibieron la indicación escrita de realizar una DBY.

SECUNDARIOS:

- Determinar los factores asociados con el desarrollo de hiponatremia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que recibirán tratamiento con ^{131}I .
- Determinar el apego a la DBY, considerando el cambio en la yoduria basal y la obtenida después de 2 semanas con DBY.

HIPÓTESIS NULA

1. El proceso de preparación para la aplicación de ^{131}I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no se asocia a casos nuevos de hiponatremia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 40 años.
- Ambos géneros.
- Que recibirán tratamiento con ^{131}I por cáncer diferenciado de tiroides de tiroides.
- Que hayan suspendido el tratamiento sustitutivo 4 semanas antes del tratamiento con ^{131}I .
- Que acepte participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Insuficiencia suprarrenal diagnosticada sin sustitución adecuada.
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).
- Falla hepática.
- Cirrosis hepática.
- Insuficiencia Renal Crónica (IRC).
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).
- Paciente con hiponatremia en determinación basal.
- Que no cuenten con determinaciones de sodio completas.

DEFINICIONES

Pacientes estables: Se considera estabilidad cuando el paciente tenga signos vitales normales, que no haya estado hospitalizado en las 6 semanas previas y que sólo este tomando medicamentos asociados a enfermedades crónicas y no por enfermedades agudas.

Insuficiencia cardiaca: Se excluyeron sólo a los pacientes con clase funcional ≥ 3 , según NYHA. Ya que se espera que tengan retención hídrica y mayor riesgo de hiponatremia.

Cirrosis Hepática: Sólo se excluyeron a los pacientes que cumplan los criterios de la clasificación de Child-Pugh B y C. Ya que en estos casos se asocian a mayor riesgo de retención hídrica con hiponatremia.

EPOC: Sólo se excluyeron a los pacientes con EPOC estadio \geq IIb según las guías GOLD, que al momento de la determinación de sodio basal presentaran hiponatremia.

Insuficiencia suprarrenal: Se excluyeron a los paciente con diagnostico de insuficiencia suprarrenal y sin tratamiento. No se excluyeron a aquellos pacientes con el diagnóstico y con adecuada sustitución hormonal, definida por no tener alteraciones hemodinámicas como hipotensión ortostática o trastorno electrolítico compatible de manera basal.

Insuficiencia renal crónica: Se excluyeron a los pacientes con daño renal crónico definido por depuración de creatinina ≤ 30 ml/min.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron de manera prospectiva a los pacientes mayores de 40 años con cáncer tiroideo a quienes se les fuera administrar una dosis de ^{131}I denominada ablativa (si es después de la primera cirugía) o bien una dosis terapéutica por persistencia o recurrencia tumoral en cualquier sitio. Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de la Clínica de Tiroides del INCMNSZ en un periodo de 6 meses comprendido de 01 de julio de 2010 al 31 de diciembre de 2010.

El estudio es de cohorte única, descriptivo, de procedimiento, observacional, con seguimiento longitudinal y prolectivo.

Se consideraron como variables de estudio; edad, género, enfermedades crónicas concomitantes y fármacos utilizados (p. ej. IECA's, ARA 2, diuréticos, hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas). A cada paciente se le tomó una muestra de laboratorio basal y antes de la administración del ^{131}I como se detalla a continuación.

Muestra Basal

Se determinaron en estado basal, los siguiente parámetros de laboratorio en suero: CT3, T3, T4, TSH, Tg, Na, K, Cl, Cr, nitrógeno ureico (BUN) y glucosa, en una muestra de ayuno. En orina se determinó yodo y creatinina en una muestra al azar. Se consideró estado basal del paciente cuando se estuviera con sustitución hormonal, dieta normal y sin el antecedente de una situación de estrés en las 6 semanas anteriores como sería una hospitalización por enfermedad aguda, cirugía, etc. El tiempo de la toma de muestra basal fue de 4 a 6 semanas previas a la administración de ^{131}I .

Muestra 2

Dentro de los 7 días previos a la administración del ^{131}I se determinaron nuevas PFT para corroborar el incremento de TSH $\geq 30 \mu\text{UI/ml}$. El día de la administración de ^{131}I se determinó nuevamente en suero Na, K, Cl, Cr, BUN y glucosa, así como yodo y creatinina en una muestra aleatoria de orina. En algunos casos la muestra sérica se realizó en estado postprandial, ya que no es requerido el ayuno para la administración de ^{131}I .

MÉTODOS DE LABORATORIO

Para las determinaciones séricas se recolectó una muestra venosa por flebotomía con 8 a 10 hrs de ayuno, en tubos sin anticoagulante.

El método para la medición de los electrolitos séricos fue ion específico con equipo Synchron LX (LX20 de Becman-Coulter). Para la determinación de Glucosa, Creatinina y BUN se utilizó el mismo equipo con método cinético enzimático. Para la medición de TSH, T3, T4 y Tg se utilizó equipo UniCel Dxl80 Access Immunoassay System con método quimioluminiscente.

Para la determinación de yodo y creatinina urinaria, se utilizó una muestra de orina al azar, la cual se preparó con ácido clorhídrico 1 gota por cada 10-20 ml de orina y se mantuvo a temperatura de -70°C para ser procesada al colectar el total de las muestras. La temperatura se determinó en -70°C ya que el procesamiento puede llevar un par de meses y es la temperatura ideal para conservar las propiedades químicas de la muestra. El método utilizado fue el descrito por Benotti y Benotti *et al* ⁽²⁸⁾ en 1965 en el cual se lleva a cabo una digestión de la orina con ácido clorhídrico y cromato de sodio, seguido por detección automatizada del yodo por reducción con sulfato cerico, también es conocido como el método C como se refiere en la OMS. ⁽²⁹⁾

Tabla 3. Rangos de Referencia

Analito	Referencia	Unidad de Medida
Sodio	135-145	mmol/L
Potasio	3.5-5.0	mmol/L
Cloro	97-111.0	mmol/L
Glucosa	65-103	mg/dl
Creatinina	0.6-1.2	mg/dl
BUN	8-22	mg/dl
T3	1.34-2.73	nmol/L
T4	78.38-157.40	nmol/L
TSH	0.34-5.60	μUI/mL
Tg	0.0-35.0	ng/ml
CT3	0.32-0.48	
Yodo urinario/ gr Cr	≥ 100	μg/L

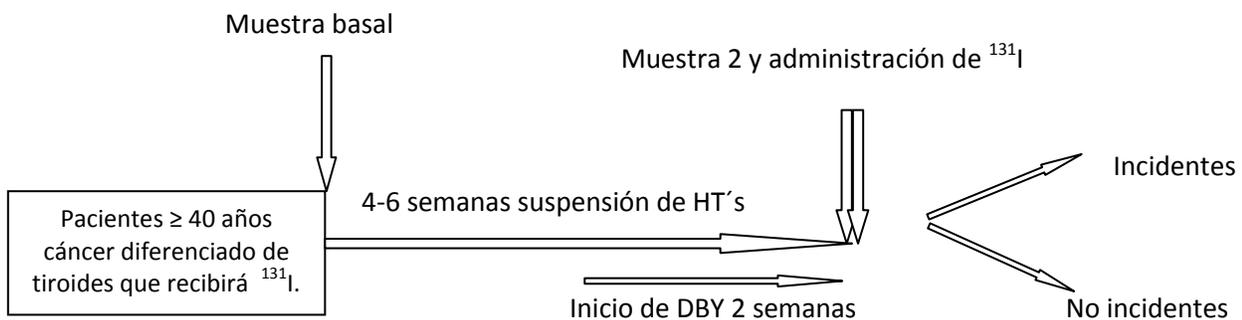
Respecto a la yoduria, según los datos de la OMS a una población se le clasifica como suficiente o deficiente de yodo de acuerdo a los grados de yoduria como se describen en la tabla 4. ⁽²⁹⁾

Tabla 4. Clasificación de ingesta de yodo según la OMS

Estatus	Yoduria
Deficiencia severa de yodo	≤ 20 μg/L
Deficiencia moderada de yodo	20-49 μg/L.
Deficiencia leve de yodo	50-99 μg/L.
Suficiente de yodo	100-200 μg/L
Más que adecuado	201-299 μg/L
Excesivo	≥ 300 μg/L.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para conocer las características basales y la distribución de las variables. Para las variables numéricas se utilizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y según su distribución prueba T de Student para muestras relacionadas o U de Mann Whitney en el análisis univariado. Para establecer la asociación entre la variable dependiente (hiponatremia) entre las independientes se realizó un análisis de regresión logística multivariada por etapas. De acuerdo a los resultados del modelo, en caso de encontrar alguna asociación significativa se determinó Riesgo Relativo, Riesgo Absoluto y Riesgo Atribuible.



RESULTADOS

Se recabaron datos de 26 pacientes, de los cuales se excluyeron 3 por no tener determinación completa de sodio sérico. De los 23 pacientes que se analizaron 16 fueron mujeres y 7 hombres con una edad promedio de 57 ± 13 años. Del total de los pacientes 9 (39.1%) eran hipertensos, 2 (8.7%) diabéticos tipo 2, 1 (4.3%) tenía cirrosis hepática Child-Pugh A, 2 (8.7%) utilizaban clortalidona en dosis ≤ 50 mg/día, sólo 1 paciente utilizaba sulfonilurea (glibenclamida), de los pacientes hipertensos 5 utilizaban IECA (21.7%) y 2 utilizaban ARA 2 (8.7%), el resto de las características basales y de laboratorio se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Características basales de los pacientes

	Mujer N= 16	Hombre N= 7	Total N= 23
Edad (años)	54.6 \pm 12.2	61.4 \pm 15.8	56.7 \pm 13.4
Na (mmol/L)	138.7 \pm 2.44	138.8 \pm 1.57	138.7 \pm 2.17
K (mmol/L)	4.00 \pm 0.37	4.30 \pm 0.51	4.09 \pm 0.43
Cl (mmol/L)	103.5 \pm 2.4	102.2 \pm 2.5	103.1 \pm 2.5
Glucosa (mg/dL)	93 \pm 11	103 \pm 8	96 \pm 11
Cr (mg/dL)	0.65 \pm 0.12	0.98 \pm 0.14	0.74 \pm 0.19
T4 (nmol/L)	110.5 \pm 37.1	91.0 \pm 22.7	104.3 \pm 34.0
TSH * (μ UI/mL)	0.02 (0.01-6.98)	0.75 (0.02-45.00)	0.04 (0.01-45.00)
Tg * (ng/ml)	0.2 (0.01-19.0)	5.08 (0.01-9,200.00)	0.53 (0.01-9,200.00)
Yoduria (μ g/L)	77.75 \pm 15.70	104.71 \pm 25.99	85.95 \pm 22.65

* Mediana (mín. - máx.)

De manera basal sólo 1 paciente presentó hiponatremia de 134 mmol/L asintomático y al final del estudio su sodio en suero fue de 137 mmol/L.

Sólo una paciente no suspendió hormonas tiroideas, ya que se le administró rhTSH 2 dosis en los días previos a la aplicación de 131 I.

Después del retiro de las hormonas tiroideas y con la DBY, sólo 2 pacientes (8.7%) presentaron hiponatremia leve asintomática. Estos pacientes correspondieron a una mujer de 48 años de edad y un hombre de 79 años que tuvieron sodio plasmático de 134 y 132 mmol/L respectivamente. El hombre tenía además el diagnóstico de HAS, EPOC IV, múltiples metástasis pulmonares del cáncer tiroideo. En su evaluación basal tenía sodio plasmático normal. De medicamentos asociados con hiponatremia, sólo utilizaba ARA 2. La mujer no tenía otros padecimientos y no empleaba otros medicamentos. (Tabla 6)

Tabla 6. Características de los sujetos que desarrollaron hiponatremia

Paciente	1	2
Sexo	Hombre	Mujer
Edad	79	48
Na basal	139	137
Na 2	132	134
Yoduria basal	90	76
Yoduria 2	86	118
TSH Basal	0.04	0.06
TSH 2	30.2	138
Fármacos	ARA 2 y broncodilatadores	Ninguno
Enfermedades Crónicas	HAS, Metástasis pulmonares, EPOC IV	Ninguna

Cuando se compararon las medias de sodio sérico basal y al final del estudio no existió diferencia significativa, 138.78 ± 2.17 Vs 137.86 ± 2.76 $p= 0.18$.

Cuando se compararon las medias de la yoduria, se demostró un aumento al final de la intervención que no fue estadísticamente significativo, 85.72 ± 23.15 Vs 91.68 ± 21.04 $p = 0.29$.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple por etapas hacia adelante para determinar si existieron variables independientes que se asociaran con el desarrollo de hiponatremia, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, sólo una tendencia con el uso de ARA 2, como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Variables del Modelos de Regresión Logística

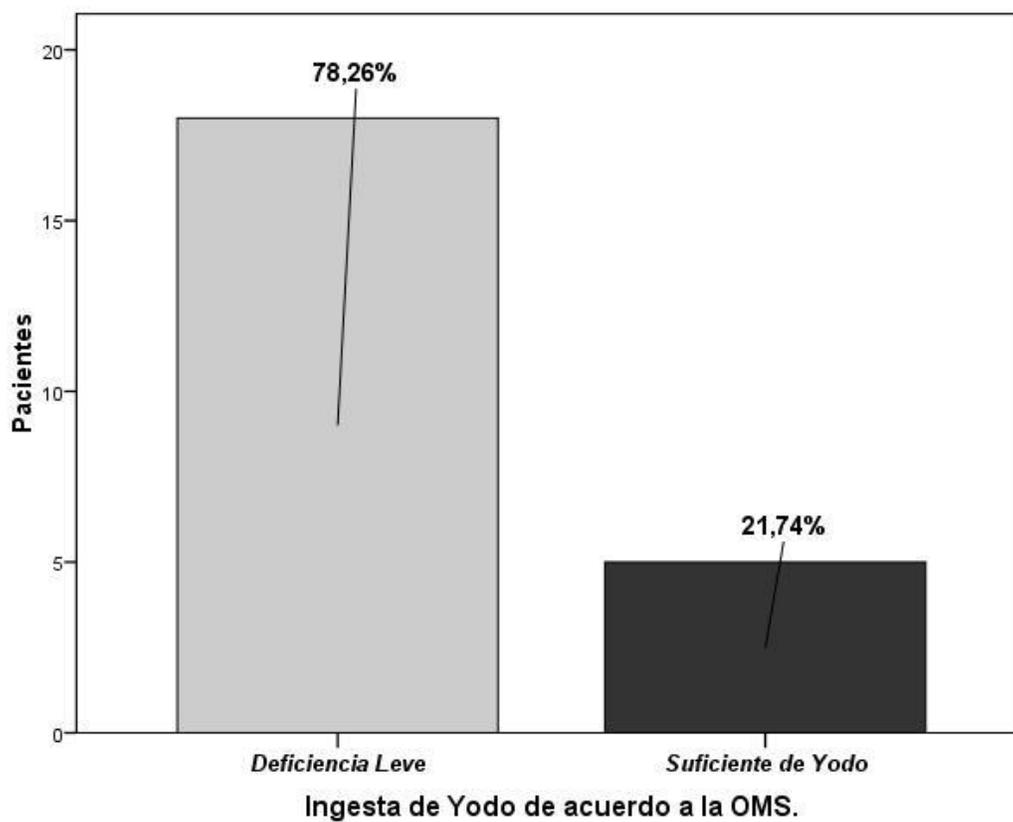
	Beta	p
ARA II	2.94	0.092
Sexo	.123	.726
Edad	.020	.889
Sodio basal	1.412	.235
Yoduria 2	1.298	.255
TSH 2	.241	.624
HAS	.451	.502
DM	.117	.732
Hepatopatía	.055	.814
Diuréticos	.055	.814
IECA	.263	.608
T4-2.	.412	.521

*A las variables con distribución anormal se les realizó transformación logarítmica antes de incluirse en el modelo.

En la población estudiada de manera basal la mayoría de los pacientes (78.26%) tienen una deficiencia leve de la ingesta de yodo (50-99 µg/L) y el resto de los sujetos tenían una ingesta suficiente (100-200 µg/L) de acuerdo a las definiciones de yoduria de la OMS. (Gráfica 1).

Respecto a los valores de TSH en el tiempo 2, 4 pacientes no lograron la meta de elevación a más de 30 µUI/mL, uno de estos pacientes se encontraba en tratamiento con tiamazol ya que tenía metástasis pulmonares funcionales.

Gráfica 1. Estatus de ingesta de yodo en los pacientes estudiados



DISCUSIÓN

Encontramos una baja incidencia de hiponatremia en la población analizada, lo cual puede tener varias explicaciones. Una de ellas es la media de edad, que aunque se seleccionó a pacientes mayores de 40 años, la mayoría de los pacientes reportados en la literatura, que han presentado hiponatremia con DBY son mayores de 65 años. Sin embargo, en nuestra población 7 pacientes eran mayores de 65 años y sólo 1 presentó hiponatremia leve asintomática, quien además padecía de EPOC, HAS y enfermedad metastásica pulmonar. El otro caso en el que se observó hiponatremia fue una mujer que tenía 48 años que no padecía otras enfermedades ni tomaba fármacos asociados con el desarrollo de hiponatremia. Debido a que sólo 2 pacientes tuvieron hiponatremia no fue posible asociar a la edad como factor de riesgo

Otra posible explicación es el periodo breve de exposición al hipotiroidismo. Si bien se reconoce al hipotiroidismo como causa de hiponatremia, cuando se detectan estos pacientes pueden tener meses, incluso años con la enfermedad aún sin diagnóstico y a pesar de ello no presentar hiponatremia. En este contexto, los pacientes de nuestro estudio, aunque se encontraban hipotiroideos al final de las 4 semanas de suspensión del tratamiento, el hipotiroidismo ocurrió en forma paulatina a partir de que se suspendieron las hormonas. Es decir, si se considera que la vida media de la tiroxina es de 7 días, se puede estimar que los pacientes continúan con una cantidad suficiente de tiroxina, por lo menos durante la primera semana sin tratamiento, y posteriormente se inicia la reducción progresiva de las concentraciones tisulares de la hormona y por lo tanto el hipotiroidismo inicialmente es de una magnitud leve y ésta aumenta conforme avanza el tiempo.

En el caso del hombre de 79 años que presentó hiponatremia, la yoduria final fue casi exactamente la misma que la basal, y en la mujer la yoduria final fue mayor que la basal. Por lo tanto, en ambos casos podemos inferir que la hiponatremia está dada por

situaciones diferentes a la cantidad de sodio ingerido en la dieta. En el caso del hombre se puede sugerir que la hiponatremia leve que presentó, posiblemente estuvo asociada con el desarrollo del hipotiroidismo ya que al estar eutiroides su sodio en suero era normal, a pesar de que coexistían otros factores de riesgo como la ingesta de ARA 2 y del EPOC. En el caso de la mujer solo existió como factor probable de la hiponatremia el propio hipotiroidismo. En ambos pacientes es posible que la hiponatremia leve se hubiera desencadenado por la disminución de la depuración renal de agua libre que ocurre en el estado hipotiroideo como ha sido descrito previamente.

México está considerado como zona con ingesta adecuada de yodo, por lo que resulta interesante enfatizar la alta prevalencia de deficiencia de yodo que se observó antes de la DBY. La población que se incluyó en este estudio provenía de zonas urbanas, por lo que se esperaba que la ingesta de yodo fuese suficiente y en consecuencia mayor a la que se observó.

Por otra parte, es importante precisar que a pesar de que los pacientes recibieron la instrucción por escrito de llevar una DBY, las concentraciones urinarias de yodo, 2 semanas después de la DBY no mostraron una reducción significativa. Esta observación permite sugerir que los pacientes no realizaron la DBY indicada o bien ingirieron alimentos ricos en yodo, que no fueron excluidos en la lista de alimentos no permitidos. De hecho ningún paciente llegó a lograr la meta de una yoduria menor de 50 $\mu\text{g/L}$, con lo cual de acuerdo con los criterios de la OMS, se puede inferir que ninguno de los pacientes dejó de tomar totalmente alimentos que contenían yodo. Por lo tanto, esta falta de disminución en la ingesta de yodo podría ser otro factor por el cual la incidencia de hiponatremia fuese baja en nuestra población estudiada.

Respecto a estos aspectos es conveniente que las indicaciones de la DBY sean explicadas de manera directa a los pacientes por personal especialista en el área de nutriología, ya que generalmente existen múltiples dudas de los alimentos que pueden o

no ingerir y además darles un seguimiento durante el tiempo que realicen la DBY para reforzamiento de las indicaciones y revisión por recordatorio de los alimentos ingeridos en los días previos.

También es necesario considerar que los pacientes con hipotiroidismo tienen déficit de memoria así como cansancio, que podrían representar dos elementos adyuvantes para la falta de apego a una DBY.

La baja incidencia de hiponatremia y una muestra relativamente pequeña hacen difícil determinar factores asociados al desarrollo de la misma. Aunque la ingesta de ARA 2 presentó una tendencia para considerarse como un factor de riesgo para el desarrollo de hiponatremia, es importante mencionar que del total de los pacientes 2 tomaban ARA 2 y sólo uno desarrolló hiponatremia, por lo tanto es poco fiable esta relación.

De los 4 pacientes que no lograron la meta de tener una TSH mayor de 30 $\mu\text{UI/mL}$ al final de la intervención, uno tenía metástasis pulmonares funcionales y se encontraba en tratamiento con tiamazol. De los otros 3 pacientes fue claro que suspendieron el tratamiento sustitutivo pero faltó tiempo para lograr el efecto sobre TSH, ya que los niveles de tiroxina disminuyeron en más del 60%, en todos los pacientes, al compararlos con los niveles basales.

Aunque el objetivo de este estudio no fue estudiar el efecto de la DBY sobre la ablación del remanente tiroideo, se ha demostrado de manera retrospectiva que existe un aumento en la tasa de ablación al apegarse estrictamente a una DBY. Pluijmen *et al* ⁽³⁰⁾. No existen estudios prospectivos que hayan analizado este aspecto de comparar pacientes que realicen adecuadamente la DBY Vs aquellos que no lleven una DBY.

CONCLUSIONES

En los pacientes que van a recibir radioyodo la incidencia de hiponatremia es baja a pesar de que coexistan factores de riesgo comúnmente conocidos como causantes de hiponatremia.

Es necesario un estudio más grande, tomando en cuenta este como piloto, para establecer con mayor fiabilidad la incidencia y los factores de riesgo para hiponatremia.

El seguimiento de la DBY por los pacientes es muy bajo, por lo que, en nuestro tipo de población, el hecho de continuar con la misma manera de indicarla como se ha venido haciendo durante años, no hace diferencia en la concentración del yodo urinario al final de las 2 semanas y seguramente no tiene un beneficio en el pronóstico del paciente tratado con ^{131}I .

Con estos resultados aún no podemos sugerir que ciertos pacientes requieran de una vigilancia más estrecha durante su preparación para recibir ^{131}I .

La principal limitante del estudio fue el tamaño de la muestra que no permitió determinar factores de riesgo para el desarrollo de hiponatremia en el contexto de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Krishnamurthy V.R., McDougall I.R. 2007 Severe Hyponatremia: A Danger of Low-Iodine Diet. *Thyroid* 17;9:889-892.
2. Shakir M.K.M., Linda S. Krook, Frank V. Schraml, James H. Hays, Patrick W. Clyde. 2008 Symptomatic Hyponatremia in Association with a Low-Iodine Diet and Levothyroxine Withdrawal Prior to I131 in Patients with Metastatic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 18;7:787-792.
3. Dunn John T., Ann D. Dunn. 2001 Update on Intrathyroidal Iodine Metabolism. *Thyroid* 11;5:407-414.
4. Delange François, Bruno de Benoist, Eduardo Pretell, and John T. Dunn. 2001 Iodine Deficiency in the World: Where Do we Stand at the Turn of the Century?. *Thyroid* 11;5: 437-447.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, et al: Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3401-3408.
6. Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Members of the Latin America Thyromobil Study Group 2000 Advantages of the ThyroMobil in rapidly assessing iodine nutrition in eleven Latin American countries. *Endocrine J* 47. Abstract N° P-228:162.
7. Cavalieri Ralph R. 1997 Iodine Metabolism and Thyroid Physiology: Current Concepts. *Thyroid* 7;2:177-180.
8. Spitzweg C, Armin E. Heufelder, John C. Morris. 2000 Thyroid Iodine transport. *Thyroid* 10;4:321-330.
9. Nakamura Y, Ohtaki S, Makino R, Tanaka T, Ishimura Y. 1989 Superoxide anion is the initial product in the hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in porcine thyroid plasma membrane. *J Biol Chem* 264:4759-4761.
10. Dupuy C, Virion A, Ohayon R, Kaniewski J, Deme D, Pommier J. 1991 Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. *J Biol Chem* 266:3739-3743.
11. Corvilain B, Collyn L, van Sande J, Dumont JE 2000 Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E692-699.
12. Bernier-Valentin F, Kostrouch Z, Rabilloud R, Munari-Silem Y, Rousset B 1990 Coated vesicles from thyroid cells carry iodinated thyroglobulin molecules. *J Biol Chem* 265:17373-17380.
13. Bernier-Valentin F, Kostrouch Z, Rabilloud R, Rousset B. 1991 Analysis of the thyroglobulin internalization process using in vitro reconstituted thyroid follicles: Evidence for a coated vesicle-dependent endocytic pathway. *Endocrinology* 129:2194-2201.