

10
2FJ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDISMO Y MONITOREO POR
RADIOINMUNOANÁLISIS

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

NORA CORTAZAR GARCIA
L

ASESOR: QFB MA. EUGENIA POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271682



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuatitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Tratamiento de Hipotiroidismo y Monitoreo
por Radioinmunoanálisis"

que presenta la pasante: Nora Cortazar García.

con número de cuenta: 8154830-1 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de México, a 11 de Diciembre de 1998.

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza.

II MenC Beatriz de J. Maya Monroy.

III QFB Ricardo Oropeza Cornejo.

Agradecimientos:

A Dios por ser la luz que ilumina mi camino.

A mis padres Manuel y Concepción por sus desvelos, sacrificios, su gran cariño y sobretodo por ser mi gran ejemplo de vida y superación.

A mis hermanos Frida, Manuel, Doris, Juan Carlos, Gustavo y Laura, por ser parte esencial en mi existencia.

A mis cuñados Marcos, María Luisa y a mis sobrinos Michelle y Michael que con su alegría han llenado mi vida.

A mi tío Francisco por su gran ayuda en los momentos difíciles.

Nora Cortazar García.

INDICE

| | Pág. |
|---|-----------|
| INDICE DE FIGURAS | |
| INDICE DE TABLAS | |
| I. INTRODUCCION ----- | 1 |
| II. OBJETIVO ----- | 2 |
| III. GENERALIDADES ----- | 3 |
| 3.1 Historia. | |
| 3.1i Anatomía de la Glándula Tiroides. ----- | 3 |
| 3.1ii Síntesis, Transporte, Degradación y Excreción de las Hormonas Tiroideas. --- | 6 |
| 3.2 Acción y Efectos de las Hormonas Tiroideas ----- | 11 |
| 3.3 Pruebas de Función Tiroidea. ----- | 14 |
| IV. HIPOTIROIDISMO ----- | 21 |
| 4.1 Etiología ----- | 23 |
| 4.2 Diagnóstico ----- | 24 |
| 4.2i Valoración por Radioinmunoanálisis (RIA) - | 27 |

| | | |
|---|-------|-----------|
| 4.3 Tratamiento farmacológico | ----- | 31 |
| 4.3i Preparados de Hormonas Tiroideas. | ----- | 39 |
| 4.4 Tratamiento no farmacológico. | ----- | 41 |
| V. DISCUSION | ----- | 43 |
| VI. CONCLUSIONES | ----- | 44 |
| VII. BIBLIOGRAFIA | ----- | 45 |

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Vista anterior de la Glándula Tiroides.
- Figura 2. Esquema del metabolismo del Yodo.
- Figura 3. Biosíntesis de las Hormonas Tiroideas. Efecto regulador del yodo.
- Figura 4. Tirosina, Tironina y sus derivados yodados.
- Figura 5. Porcentaje de aumento en el consumo de O_2 .
- Figura 6. Métodos utilizados en la detección de TSH.
- Figura 7. Gráfica de pacientes hipertiroideos, eutiroideos e hipotiroideos bien diferenciados.
- Figura 8. Prueba de estimulación de TRH.
- Figura 9. Compuestos que afectan la regulación por retroalimentación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides.
- Figura 10. Algoritmo para el Diagnóstico de Hipotiroidismo en pacientes ambulatorios.
- Figura 11. Ensayo Radioinmunológico por enlace en Fase sólida.
- Figura 12. Ensayo Radioinmunométrico en dos sitios en Fase sólida.
- Figura 13. Manejo Terapéutico del Hipotiroidismo.

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Distribución de compuestos yodados en el ser humano.
- Tabla 2.** Algunos efectos de las Hormonas Tiroideas.
- Tabla 3.** Comparación de las Pruebas de Función Tiroidea.
- Tabla 4.** Divisiones del Hipotiroidismo.
- Tabla 5.** Causas del Hipotiroidismo.
- Tabla 6.** Protocolo general de RIA en Fase sólida.
- Tabla 7.** Fármacos que interfieren con la Síntesis de Hormona Tiroidea o que afectan su absorción o metabolismo.
- Tabla 8.** Sustancias que contienen yodo y que pueden elevar el Yodo proteico.
- Tabla 9.** Comparación de los Preparados Tiroideos.

I. INTRODUCCION

La farmacología del Sistema endocrino ha consistido en forma tradicional en el tratamiento de reposición hormonal para pacientes con insuficiencia de una glándula endocrina específica, tal como la administración de insulina a los pacientes diabéticos o de hormona tiroidea en los estados hipotiroideos.

En la década de 1980 se aclaró la teoría y la práctica de la farmacología endocrina en muchas áreas importantes. Estas áreas incluyen los mecanismos de Acción hormonal a nivel molecular, con incremento de análisis sofisticados de estructura - actividad de las moléculas de las hormonas, la descripción de factores biológicos (hormonas), sus roles terapéuticos y los métodos innovadores de síntesis y formulación hormonal que facilita la práctica de la medicina.

Los recientes avances en la medición (Radioinmunoanálisis) y la comprensión del funcionamiento de la tiroides han aclarado los aspectos autoinmunitarios y de retroalimentación de las enfermedades tiroideas, así los procedimientos de evaluación clínica realizados por el QFB permiten identificar sustancias problema con mayor sensibilidad y confiabilidad y su empleo e interpretación racional permite confirmar prácticamente en todos los casos la existencia de una tiroidopatía.

Evaluando el Binomio Costo-Beneficio del paciente vale la pena hacer un exámen de manera oportuna para confirmar el Diagnóstico y si es necesario dar el tratamiento adecuado inmediatamente.

II. OBJETIVO

Llevar a cabo la revisión bibliográfica para determinar el tratamiento oportuno y adecuado del paciente con Hipotiroidismo y el uso del Radioinmunoanálisis (RIA) como herramienta en su detección y control.

III. GENERALIDADES

El complejo endocrino comprende un conjunto de glándulas de secreción interna cuyos productos se vierten a la sangre, es un sistema de comunicaciones inalámbrico, en el cual los mensajes son llevados por la corriente sanguínea bajo forma de sustancias químicas muy especializadas (Hormonas) que actúan sobre células (blanco) a manera de poder recibir órdenes hormonales y actuar en consecuencia regulando distintas funciones en el organismo.

3.1 Historia: El papel de la glándula tiroides en el cuerpo humano ha sido sujeto de especulación por siglos. Descrita primeramente por Wharton. Harrington reconoció la importancia de la tiroides como órgano, cuando observó que su agrandamiento se asociaba con cambios en los ojos y en el corazón, lo que ahora llamamos hipertiroidismo.

El síndrome de Tirotoxicosis, Bocio Tóxico Difuso o enfermedad de Graves fue descrito a principios del Siglo XIX y con investigaciones clínicas cuidadosas hallaron que el cuadro severo de Hipotiroidismo (Mixedema) resulta de la ausencia de la tiroides.

La terapia de sustitución tiroidea para pacientes con Mixedema se reportó en 1891 por Murray, fue el primero en tratar un caso de Hipotiroidismo inyectando un extracto de tiroides ⁽¹⁴⁾ ; en el año siguiente Howitz, Mackenzie y Fox descubrieron por separado que el tejido tiroideo era plenamente efectivo cuando se administraba por vía oral.

Magnus-Levy (1895) descubrió el efecto de la tiroides sobre el índice metabólico de pacientes hipotiroideos, en estos pacientes el índice es bajo y con la administración de tiroides aumenta el consumo de oxígeno.⁽¹⁾

3.1i Anatomía de la glándula tiroides. La glándula tiroides está delante de la tráquea a nivel del segundo y tercer anillo cartilagosos; se mantiene en su sitio gracias al tejido conjuntivo laxo, tiene forma bilobular de mariposa y está unida en el centro por un istmo.

Es asimétrica pues el lóbulo derecho es más grande que el izquierdo. En el adulto pesa de 20 a 30 g. (es la glándula endocrina más grande del cuerpo), lo cual depende de la edad, sitio de residencia, contenido de yodo en la dieta, etc, mide de 3-5 cm de largo y es de color café-rojizo.

Cada lóbulo está muy vascularizado y recibe un amplio aporte sanguíneo de dos vasos principales; la arteria tiroidea superior que procede de la carótida y la arteria tiroidea inferior que procede de las ramificaciones de la arteria subclavia. (Fig. 1)

Existe una quinta arteria denominada tiroidea media que proviene del arco de la aorta. Las venas forman un plexo por debajo de la cápsula y terminan drenando en la yugular interna.

La tiroides recibe inervación del sistema simpático y parasimpático, a partir del ganglio cervical superior y del vago respectivamente.

La unidad funcional del tiroides es el Folículo, con un diámetro aproximado de 200 a 300 micras. La porción central está formada por coloide (tiroglobulina) que es la forma de almacenamiento de la hormona tiroidea.⁽²⁾

La tiroglobulina es una glucoproteína de peso molecular aproximado de 660,000 D contiene 125 residuos tirosilo mismos que son yodados y convertidos en Monoyodotirosina (MIT) y Diyodotirosina (DIT), acoplándose éstos para dar Triyodotironina y Tetrayodotironina (T_3 y T_4) respectivamente, se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso y es secretado a la luz del folículo.

Existe otro tipo de célula llamada parenquimatosa o parafolicular y es donde se elabora la Calcitonina, hormona que provoca el depósito de calcio en los huesos.⁽³⁾

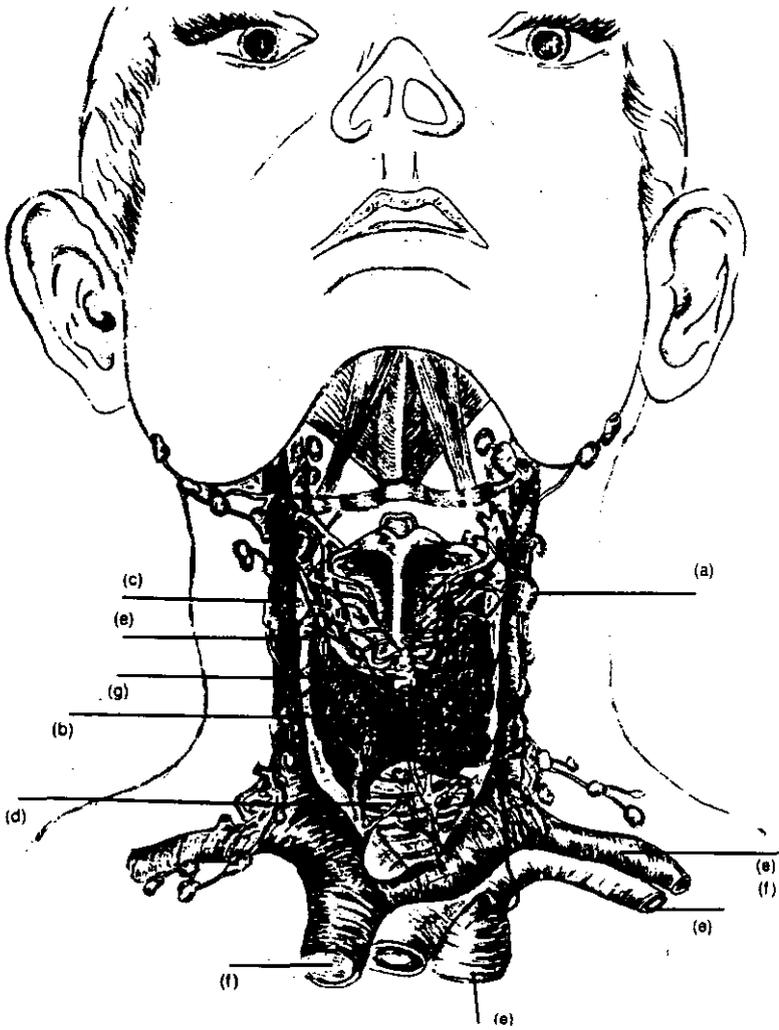


Fig 1. (Vista Anterior de la Glándula Tiroides) a) Ganglio linfático; b) Glándula Tiroides; c) Nervios; d) Tráquea; e) Suministro de sangre arterial; f) Suministro de sangre venosa , y g) Lóbulo piramidal.⁽¹⁹⁾

3.1ii Síntesis, transporte, degradación y excreción de hormonas tiroideas. Para fabricar cantidades normales de tiroxina se necesita ingerir de 35 a 50 mg. de yodo cada año, o sea aproximadamente 1 mg. por semana. La sal de mesa está yodada, contiene una parte de Yoduro de sodio por 10,000 partes de Cloruro de sodio, el yoduro es absorbido a través del Intestino delgado y depurado en los riñones y el tiroides ; una tercera parte es tomada por el tiroides y el resto se elimina a través de la orina. (Fig. 2)

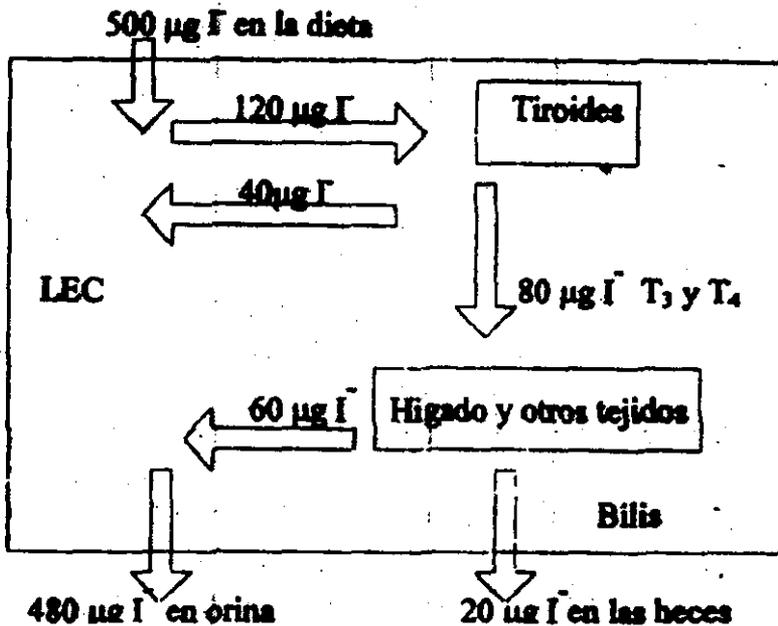


Fig 2. Esquema del metabolismo del yodo ⁽³⁾

La tiroides posee una poderosa capacidad para captar, concentrar y almacenar el yodo del organismo, el cual es ingerido como I_2 y es absorbido en el intestino y transportado en plasma como I^- . (Fig. 3)

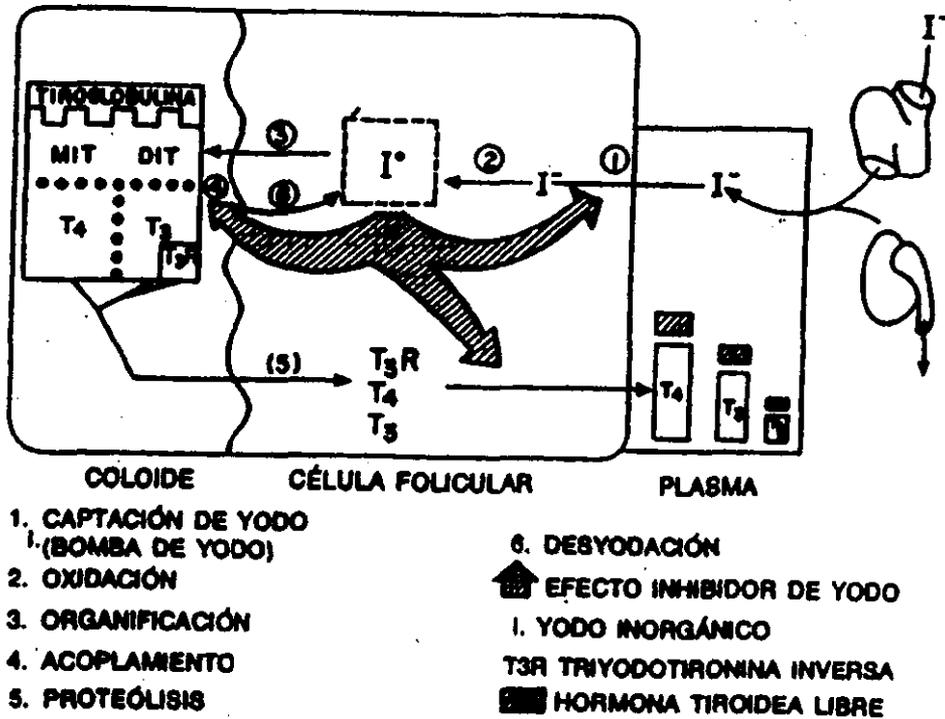


Fig. 3. Biosíntesis de las Hormonas Tiroideas. Efecto regulador del yodo. (4)

1.-Captación y transporte del yodo (bomba de yodo). El transporte de yodo al interior de la célula folicular se realiza a través de la bomba de yodo. Este mecanismo concentra 20 partes de yodo inorgánico intracelular por una parte de yodo plasmático (yodo orgánico libre), se inhibe por anoxia, bloqueado por los tiocianatos, los percloratos, los digitálicos y los yoduros y es estimulado por la tirotrópina, probablemente por inducir la síntesis de enzimas que aumentan la capacidad de la bomba de yodo.

2.-Oxidación del yodo, (peroxidasa). El yodo pasa a yodo molecular o yodatos por medio de la enzima peroxidasa.

3.-Organificación. La yodinación de la tiroglobulina se efectúa en la interfase entre la membrana apical de la célula y el coloide folicular. Es bloqueado por I⁻, tionamidas y propiltiouracilo.

4.-Acoplamiento de las monoyodotirosinas y diyodotirosinas. La reacción de acoplamiento involucra oxidaciones de un electrón en dos grupos tirosilo y condensación de éstos radicales con expulsión de alanina. Debido a la estructura globular de la proteína tiroglobulina, algunas tirosinas yodadas se encuentran en estrecha proximidad, ello favorece la migración de un grupo yodado a otro, formándose con ello tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃). (Fig. 4)

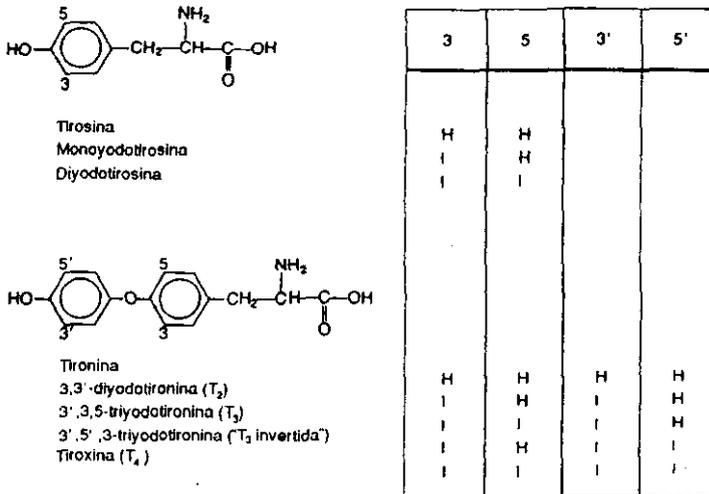


Fig. 4. Tirosina, Tironina y sus derivados yodados. ⁽⁴⁰⁾

5.-Proteólisis de la tiroglobulina y liberación de hormonas tiroideas. El transporte de la molécula de tiroglobulina va desde el coloide a la célula folicular por endocitosis, fusionándose con los lisosomas que contienen enzimas proteolíticas, llevando a cabo la hidrólisis, liberando T_4 , T_3 , DIT y MIT. Los aminoácidos son reutilizados para la síntesis de proteína. El MIT y el DIT son deshalogenados por la enzima yodotirosil-deshalogenasa a Tiroxina y I⁻ que se reciclan. Esta enzima no afecta a los residuos de T_3 y T_4 .⁽⁴⁾ Tabla 1.

| Compuestos Yodados | % en el Ser Humano |
|-------------------------|--------------------|
| Monoyodotirosina | 23 % |
| Diyodotirosina | 33 % |
| Tiroxina | 35 % |
| Triyodotironina | 7 % |
| Triyodotironina inversa | 2 % |

Tabla 1. Distribución de compuestos yodados en el ser humano.⁽³⁾

En la sangre el 99% de la tiroxina total está unida a 3 proteínas: Globulina transportadora de tiroxina (TBG), Prealbúmina (TBPA) y Albúmina, que transportan el 60, 30 y 9% respectivamente de la hormona circulante.

La unión de T_3 a proteínas es menor que la de T_4 , hecho relacionado con su rápido recambio en circulación.

En la regulación de la función tiroidea es necesario la presencia de TSH desde la hipófisis anterior y niveles intratiroideos de yodo. También la TSH está regulada por el nivel de hormonas tiroideas y por la presencia del factor hipotalámico neurohormonal, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas es: puesto que múltiples tejidos del organismo (hígado, corazón, riñón y cerebro), contienen nucleoproteínas no histonas que fijan T_3 más que T_4 , estos son receptores de una familia muy amplia y se presentan en 4 isoformas (Trafa-1, Trafa-2, Trbeta-1 y Trbeta-2.7), con un sitio de unión para el ADN y otro responsable de la traslocación de la proteína receptora hacia el núcleo. Cuando se une la hormona con el receptor se estimula la transcripción del gen y la síntesis subsecuente de proteína, produciendo así el efecto fisiológico. El receptor de T_3 es único entre los miembros de la superfamilia porque permanece unido a la cromatina, incluso en ausencia de la hormona ligando. Cuando el receptor no está unido a T_3 , se inhibe la transcripción del gen.

Las hormonas tiroideas unidas a proteínas son metabólicamente inactivas, la forma activa es la forma libre y por medio del Radioinmunoanálisis (RIA) los valores son: T_4 1.5 a 4.0 ng/100 ml. (20 a 50 nmol/L); T_3 160 a 600 pg/100 ml, mientras que la cantidad (concentración) total de T_4 y T_3 séricas en sujetos normales es de 4.5-13 μ g/100 ml. (60-170 nmol/L) y 50 a 200 ng/100 ml (0.6-3.6 nmol/L), respectivamente.

El 20% de la T_3 circulante proviene de tiroides y el resto de la conversión periférica de T_4 a T_3 (hígado y riñón principalmente) a través de mecanismos de desyodación.

Además de la producción de T_3 se produce Triyodotironina reversa T_3R que es biológicamente inactiva, en condiciones normales, la desyodación hacia ésta última predomina, pues el 50% de la T_4 se metaboliza por ésta vía. En condiciones fisiológicas como la fetal y patológicas como el ayuno, enfermedades agudas y crónicas no tiroideas, después de la administración de esteroides, propanolol, esta vía se acentúa aumentando T_3R y disminuyendo T_3 .

Una pequeña fracción de T_4 se metaboliza a través de mecanismos de descarboxilación y desaminación identificándose al ácido yodotiroacético (Tetrac) y el ácido triyodotiroacético (Triac) como productos de éstas vías.

La vida media de la tiroxina es de 6 a 7 días, en el Hipertiroidismo se acorta a 3 - 4 días y en el Mixedema puede ser de 9 a 10 días.

Como sitio de degradación de éstas hormonas está el Hígado conjugándose con ácido glucurónico y sulfúrico mediante el grupo OH fenólicos y se excretan por bilis. Existe circulación enterohepática pues se liberan por hidrólisis en el intestino y se reabsorben. Una parte del material conjugado llega al colon, sin cambios ahí se hidroliza y se elimina en compuestos libres por las heces. En el hombre, aproximadamente del 20 al 40% de la tiroxina se elimina con las heces. ⁽¹⁾

3.2 Acciones y Efectos de las hormonas tiroideas: Para mantener normales todas las funciones orgánicas, se requieren valores (niveles) adecuados de hormonas tiroideas.

Las acciones se consideran en varias categorías: 1) Regulación del crecimiento y desarrollo, 2) Efecto calorigénico, 3) Efectos metabólicos y 4) Inhibición de la secreción de tirotrófina (TSH) por la hipófisis.

Los cambios metabólicos inducidos por las hormonas tiroideas se refieren a cambios funcionales y estructurales. Las acciones dependen de la presencia de la hormona y son observados en forma casi inmediata; los efectos no requieren la presencia de la hormona; tienen un periodo de latencia y se consideran consecuencia de las acciones.

Las acciones se ejercen sobre procesos y sistemas metabólicos preexistentes (enzimas), cambiando su dirección, actividad, velocidad, etc. Los efectos requieren nueva síntesis proteica (de novo), y son en consecuencia más lentos, pero también más duraderos.

En el primero ejercen sus efectos sobre la síntesis de proteínas, papel importante en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC). Una manifestación de la deficiencia de estas hormonas es el Cretinismo y la frecuencia es de 1:6000 nacimientos.

En cuanto al efecto calorigénico se valora por el consumo de Oxígeno. El corazón, diafragma, hígado y riñón son marcadamente estimulados por la tiroxina pero los ovarios y el útero no parecen responder. La respuesta calorigénica está

condicionada por muchos factores, como la edad avanzada y el bloqueo adrenérgico se asocian a una actividad disminuida. ⁽⁵⁾ (Fig 5, Tabla 2)

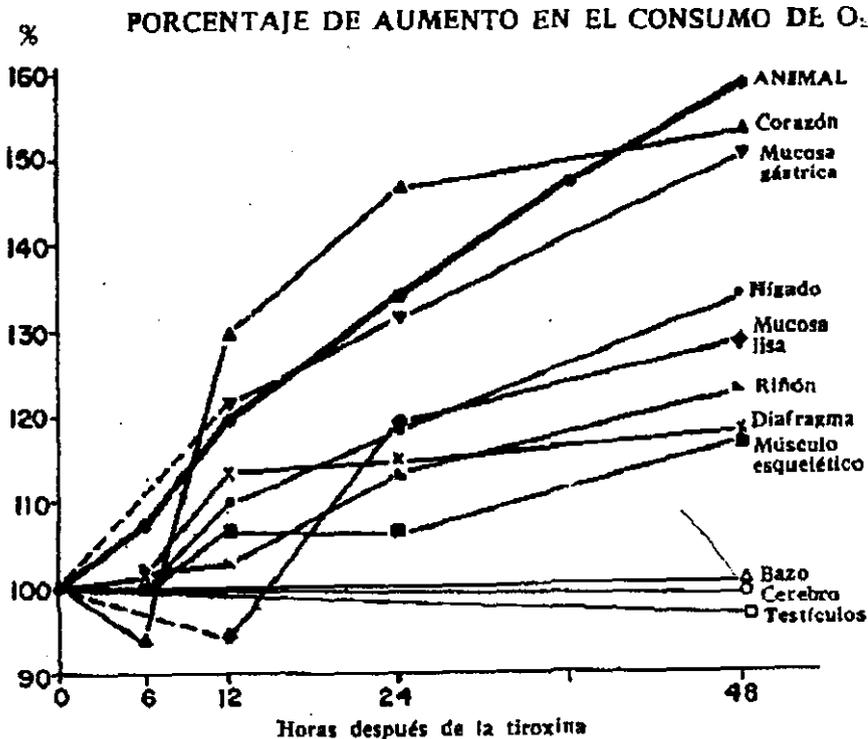


Fig 5. Porcentaje de aumento en el consumo de O₂. ⁽⁵⁾

Calorigénesis

Favorecen la glucólisis y consumo de O₂ * Alteración de la relación ATP/O₂

Metabolismo vitaminas

Participan en síntesis vit. A a partir de caroteno. * Inhibe fosforilación tiamina y aumenta demanda otros componentes complejo B

Crecimiento y diferenciación celular

Estimulación: crecimiento somático, maduración sist. nervioso, osificación epifisaria

Sist. nervioso central

Esenciales en desarrollo y maduración neuronal, modulan velocidad conducción-excitabilidad y regulan patrones conductuales

Metabolismo de los carbohidratos

Aumentan: absorción y utilización glucosa, glucogenólisis, degradación de insulina

Sist. cardiovascular

Tienen efecto ino y cronotrópico. Sinergismo con catecolaminas

Metabolismo lípido

Aceleran síntesis, degradación, excreción biliar de colesterol y ac. biliares

Sist. hemopoyético

Participan: Síntesis hemoglobina, absorción B₁₂ y ácido fólico

Metabolismo proteico

Anabolismo
*Catabolismo

Aparato gastrointestinal-hígado

Regulan velocidad tránsito intestinal *Depleción de glucógeno hepático

Metabolismo muscular

*Inhiben conversión de creatina a fosfocreatina, principal fuente energética muscular

Función hipofisaria

Participan en: síntesis-secreción de hormona de crecimiento, hormona foliculostimulante, hormona luteinizante y prolactina

Metabolismo hidroelectrolítico

Aumento filtración glomerular.
*Diuresis sodio extracelular

Función gonadal

Forman parte del complejo galactopoyético. Necesarias para función gonadal-reproducción normal

Tabla 2. Algunos efectos de las hormonas tiroideas.⁽²⁾

Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol a ácidos biliares, y la hipercolesterolemia es un rasgo característico de los estados hipotiroides.

Intervienen entre otras cosas en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, vitaminas, etc.

Por último la secreción excesiva de hormonas tiroideas puede producir cambios llamativos como son el Bocio Tóxico Difuso (Enfermedad de Graves) caracterizado por Tirotoxicosis y Oftalmopatía, hoy considerado un trastorno de la inmunorespuesta. En el caso de la deficiencia de hormonas puede manifestarse a cualquier edad. En el adulto es Hipotiroidismo primario o Mixedema cuando es severo. ⁽¹⁾

3.3 Pruebas de función tiroidea. Los objetivos principales de las pruebas de función tiroidea son determinar la cantidad de hormona tiroidea circulante y explicar los resultados obtenidos en la exploración física de la glándula. Su empleo e interpretación racional permite confirmar prácticamente en todos los casos la existencia de una tiroidopatía. En la (Tabla 3.) ⁽⁴⁾ se agrupan las pruebas de función tiroidea.

De las pruebas siguientes, las principales son: el análisis de Hormona Estimulante del Tiroides sensible (sTSH) junto con el análisis de Tiroxina libre (T₄ libre) que concuerda con la recomendación de la American Thyroid Association.

Determinación de la hormona estimulante del tiroides de alta sensibilidad.

El hipotálamo produce Hormona liberadora de Tirotropina (TRH) que estimula positivamente a la hipófisis anterior para la secreción de TSH que a su vez interfiere en la síntesis y liberación de la hormona tiroidea, ésta en circulación establece una retroalimentación negativa.

En el Hipotiroidismo primario se observa disminución de los niveles de T_4 y T_3 en circulación.

La medición de TSH refleja la naturaleza sensible del mecanismo de retroalimentación Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides. Una leve fluctuación del nivel de hormona tiroidea produce una modificación inversa 10 veces más grande en la liberación de TSH en la hipófisis. Esta prueba de TSH sensible obvia la necesidad de medir T_4 libre de modo directo. ^(6,7)

El Radioinmunoanálisis (RIA) convencional no distingue los valores bajos normales de los bajos anormales. Las pruebas de TSH más sensibles utilizan dos anticuerpos diferentes, que reconocen distintas porciones de la molécula de TSH.

| Prueba | Objetivo de la determinación | Técnica | Observaciones |
|---|---|---|---|
| T ₄ total en suero | Niveles de T ₄ | Unión competitiva a proteínas Radioinmunoensayo | Detecta > 90% de los casos de hipotiroidismo Afectado por fluctuaciones en los niveles de TBG y puede ser falsamente alta o baja La FT ₄ sólo constituye una fracción del nivel de T ₄ |
| Captación de T ₄ por resina (RT ₄ U) | Evaluación de T ₄ libre | Fijación de T ₄ marcada a la resina contra el suero del paciente | Define si las alteraciones en la T ₄ son de origen tiroideo o por alteraciones en las proteínas fijadoras de tiroxina |
| Porcentaje de T ₄ libre (% FT ₄) | Evaluación de T ₄ libre | Difusión de equilibrio | Mide directamente los niveles de T ₄ libre, independientemente de la TBG Difícil desde el punto de vista técnico |
| T ₃ en suero | Niveles de T ₃ | Radioinmunoensayo | Se utiliza para detectar hipertiroidismo Pueden existir valores engañosamente bajos en la cirrosis hepática, uremia, o desnutrición (i.e., un valor bajo no siempre indica la existencia de hipotiroidismo) No debe confundirse con la RT ₃ U |
| Captación del yodo radiactivo (RAIU) | Valorar la magnitud de la función tiroidea | Medición del porcentaje captado de yodo marcado en un tiempo determinado | Deben establecerse los límites normales en cada grupo de la población Existe dificultad en distinguir entre valores bajos cuando la ingestión de yodo es alta El hipertiroidismo no siempre produce un aumento en la captación de yodo |
| Hormona estimulante del tiroides (TSH) | Niveles séricos de TSH como indicador de la función glandular | Radioinmunoensayo Ensayo inmunoradiométrico Ensayo quimioluminiscente | Es la prueba más sensible para hipotiroidismo primario (i.e., los niveles de TSH aumentan antes de que disminuyan los de T ₄) La prueba convencional no es segura con niveles bajos de TSH; la prueba inmunoradiométrica sensible mejora la detección de niveles bajos |
| Camograma tiroideo | Estado funcional de un bocio nodular | Centellografía con radioisótopos | A menudo no se requiere en otro tipo de enfermedades tiroideas |
| Ultrasonido | Características de nódulos únicos | Ultrasonido | Permite diferenciar entre nódulos quísticos y sólidos en el 90% de los casos |
| Anticuerpos séricos | Diagnóstico diferencial entre bocio nodular y tiroiditis | Hemaglutinación Fijación de complemento Anticuerpos antimicrosomales | Títulos altos indican tiroiditis de Hashimoto |
| Anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides | Detección de enfermedad tiroidea autoinmune | | |
| Anticuerpo estimulante de la tiroides (AcET) | Diagnóstico de enfermedad de Graves | Medición de la activación de la adenilciclasa en células tiroideas | Útiles en casos complejos de hipertiroidismo y embarazo |
| Inhibidor de la unión de TSH (IUT) | Determinar la etiología del bocio o del hipotiroidismo | Medición del desplazamiento de TSH de las células tiroideas | Diversos anticuerpos pueden ser estimuladores o inhibidores |

Tabla 3 Comparación de las pruebas de función tiroidea.⁽⁴⁾

Cuando el segundo anticuerpo es marcado con yodo radiactivo la prueba se denomina inmunoradiométrica (IRMA). Está clasificada como prueba de segunda generación y puede distinguir valores en límites bajos normales de los valores bajos con un umbral de detección de cerca de 0.05 mU/L. ^(8,9) Cuando el segundo anticuerpo contiene un fluoróforo, una enzima o una molécula quimioluminiscente, la prueba de TSH es de tercera generación, éstas tienen una sensibilidad de 0.005 mU/L, como se muestra en la Fig 6. Estos avances en la sensibilidad son importantes clínicamente debido a que las disminuciones no específicas de TSH en un rango de 0.05 a 0.50 mU/L son comunes, pero los valores tirotóxicos reales son menores de 0.005 mU/L pueden ser detectados para TSH más avanzadas (tercera generación).⁽⁴⁾

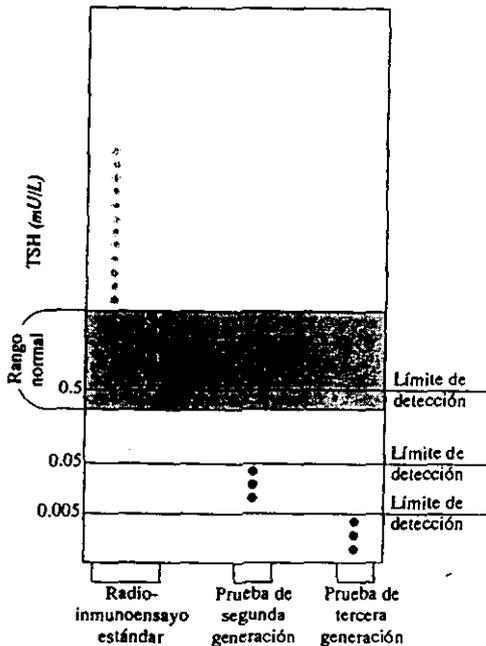


Fig 6. Métodos utilizados en la detección de TSH.⁽⁴⁾

Los análisis de TSHs además de que permiten diagnosticar las disfunciones tiroideas son útiles para vigilar el tratamiento con levotiroxina en pacientes Hipotiroideos. Las dosis adecuadas de levotiroxina deben normalizar los valores de TSH, sin embargo es necesario evitar tratamientos excesivos que produzcan supresión de valores. (Fig. 6 y 7). La Figura 7 nos muestra como mediante la utilización de este análisis podemos tener pacientes bien diferenciados en cuanto a su padecimiento.

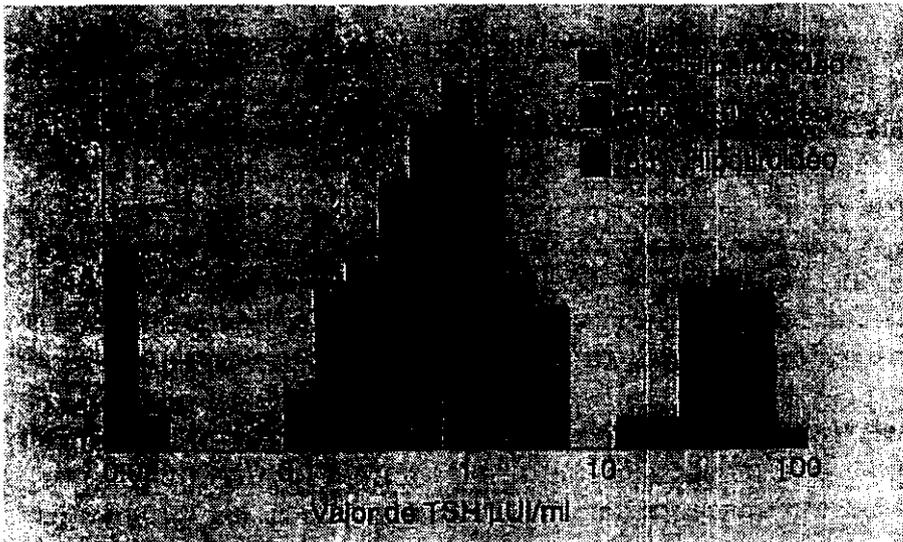


Fig 7. Gráfica de pacientes hipertiroideos, eutiroides e hipotiroideos bien diferenciadas.⁽¹⁹⁾

T₄ libre.

Es un indicador mucho mejor del estado de la tiroides que la T₄ total. La T₄ libre es la que penetra a las células y experimenta una transformación a la potente T₃. En los pacientes ambulatorios hipertiroideos se eleva hasta un 95%.

Tiroxina Total.

Los niveles bajos se asocian con Hipotiroidismo. Esta se verá afectada por el estado del paciente; por ejemplo en el embarazo la T₄ se eleva y en los casos de cirrosis la T₄ desciende por resultado de la poca síntesis de TBG, pero si se administran medicamentos como los salicilatos desplazan la T₄ de los sitios de enlace con las proteínas de transporte y por lo tanto reducen la T₄ total medible.

Tanto T₃ como T₃ libre son utilizadas para determinar tirotoxicosis cuando la T₄ es normal.

La prueba de estimulación de TRH permite detectar anomalías antes de que las concentraciones de hormona tiroidea se encuentren fuera del rango de referencia. Es útil para detectar hipotiroidismo de la hipófisis y del hipotálamo, y para confirmar hipotiroidismo leve en pacientes cuyos resultados de T₄ libre y T₃ sean equívocos, y que, sin embargo presentan otros rasgos clínicos que sugieren tirotoxicosis. Prueba que es bastante costosa y lleva mucho tiempo, en la actualidad ya no se utiliza. (Fig. 8)

Mediante la utilización de una inyección de TRH por vía intravenosa se valora la producción de TSH y como se dijo antes veremos cual es la causa del Hipotiroidismo.

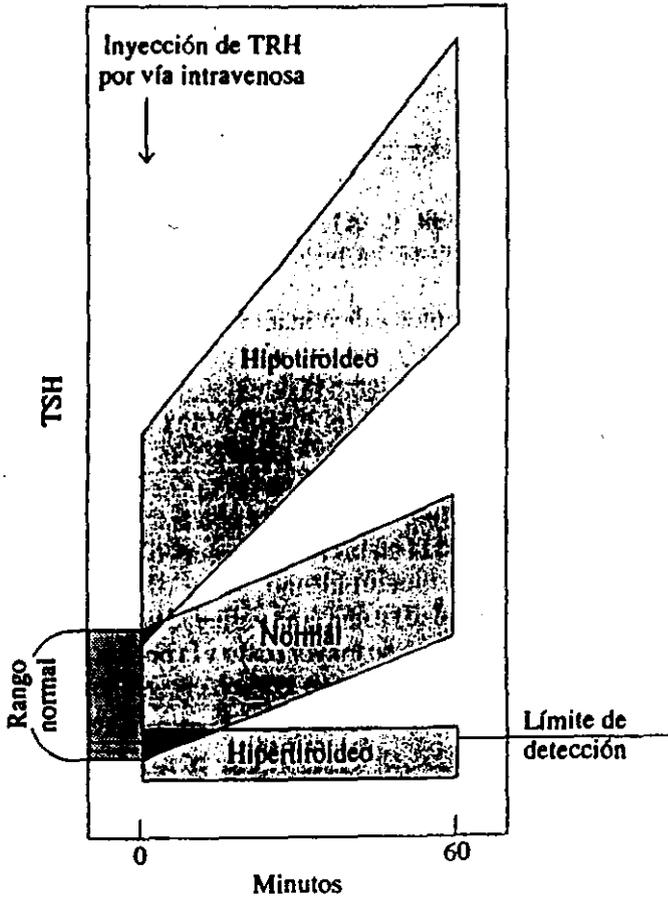


Fig 8. Prueba de Estimulación de TRH⁽¹⁴⁾

IV. HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es una afección que se caracteriza por una deficiencia de hormonas tiroideas que ocasiona que los procesos metabólicos se hagan más lentos. Esto es que los tejidos del organismo están expuestos a niveles subnormales de estas hormonas. ^(4,13)

Muchos de los pacientes con hipotiroidismo tienen dañada la glándula tiroides. Son diagnosticados rápidamente por el hallazgo de concentraciones séricas subnormales de T_4 libre, asociada con un incremento de la concentración de TSH. ^(10,11,12) (Fig 9).

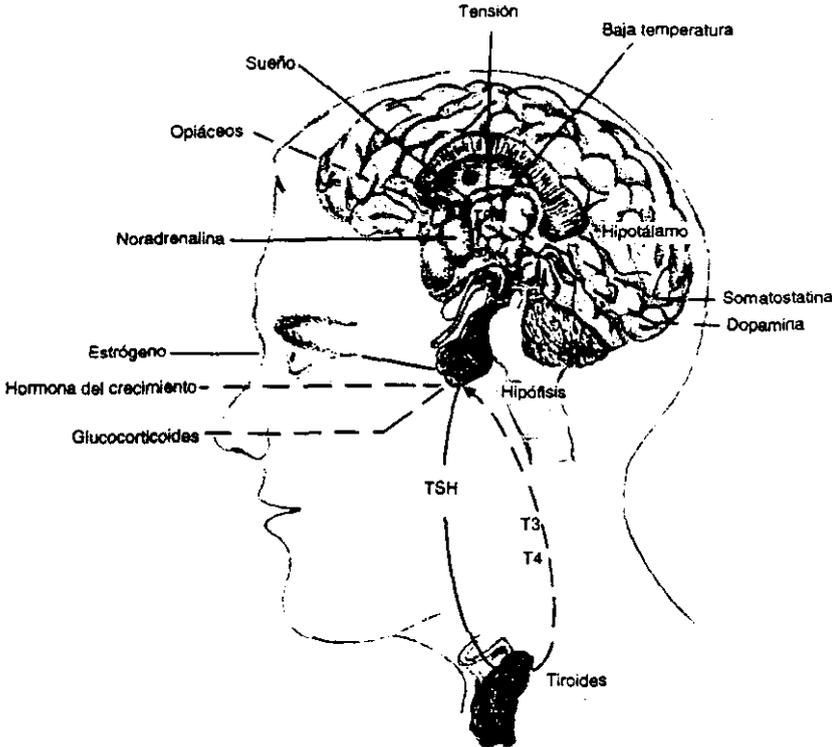


Fig 9. Compuestos que afectan la regulación por retroalimentación del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo. Las flechas continuas indican estimulación; las flechas con guiones indican inhibición.⁽¹⁾

Ocasionalmente se desarrolla hipotiroidismo en pacientes con glándula tiroidea normal por una inadecuada estimulación por la TSH. Tales individuos tienen desórdenes en la pituitaria anterior o el hipotálamo. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de concentraciones séricas de T_4 libre subnormal en asociación con TSH normal o disminuida. Este diagnóstico aunque no es común es extremadamente importante por que la deficiencia de TSH puede coexistir con deficiencias significativas de otras hormonas de la pituitaria anterior, particularmente de Corticotropina (ACTH).

El hipotiroidismo subclínico es relativamente un desorden común que ocurre en individuos asintomáticos; los datos presentan un aumento en la concentración de TSH que pueden tener concentraciones normal o disminuidas de T_4 , T_3 , T_4 libre estimada y T_3 libre. Las prevalencias son de 2-8% , con 2.8% en hombres y 7.5% en mujeres y particularmente por encima del 16% en mujeres mayores de 60 años. Muchos investigadores creen que éstos hallazgos caracterizan a la etapa previa de hipotiroidismo clínico.

No es frecuente encontrar TSH aumentada en ausencia de una enfermedad tiroidea. Se han encontrado transitoriamente incrementos de TSH cuando hay recuperación de enfermedades no tiroideas, porque no hay una correcta medición de TSH y ocasionalmente durante el uso de medicamentos como metoclopramida y domperidona.

Un incremento de TSH se puede encontrar en pacientes hipertiroideos con un adenoma pituitario productor de TSH y raramente en Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas.⁽¹²⁾

El hipotiroidismo se divide en:

A. Congénito (cretinismo)

1. Disgenesia tiroidea
2. Errores enzimáticos
3. Deficiencia de yodo (endémico)
4. Ingestión materna de drogas anti-tiroideas
5. Resistencia parcial periférica al efecto de las hormonas tiroideas

B. Adquirido

1. Hipotiroidismo juvenil
2. Hipotiroidismo del adulto

Primario

- a. Idiopático
- b. Postquirúrgico
- c. Por tiroiditis
- d. Medicamentos, yodo, cobalto, PAS, Soya, etc.

Secundario.

- a. Panhipopituitarismo
- b. Deficiencia selectiva de TSH

Terciario o hipotalámico.

Tabla 4. Divisiones del Hipotiroidismo.⁽²⁾

Nosotros trataremos el Hipotiroidismo Primario.

4.1 Etiología: El hipotiroidismo puede ser el resultado de una gran variedad de causas. Las más frecuentes son la Tiroiditis de Hashimoto (50% de los casos) y el tratamiento supresor del Hipertiroidismo (por cirugía, administración de Yodo radiactivo o drogas anti-tiroideas).⁽¹⁴⁾ Pacientes con hipotiroidismo tratados con dosis subóptimas de Levotiroxina y medicamentos como litio, yodo, medicamentos que contengan yodo como la amiodarona, fenilbutazona y sulfonamidas⁽¹³⁾, (Tabla 5) también pueden presentar hipotiroidismo subclínico.

| | |
|----------------------|---|
| Deficiencia de TRH | Enfermedad Hipotalámica |
| Deficiencia de TSH | Tumor o destrucción hipofisiaria |
| Destrucción tiroidea | Inflamación crónica Resección quirúrgica Supresión con yodo radiactivo Radiaciones sobre el cuello (sobretudo para tratamiento de enfermedades malignas) |
| Deficiencia tiroidea | Deficiencia de yodo (i.e., deficiencia de aporte) Exceso de yodo (por interferir con la liberación de las hormonas) Fármacos antitiroideos, incluyendo litio Defectos en la Biosíntesis. |

Tabla 5. Causas del hipotiroidismo.⁽⁴⁾

4.2 Diagnóstico y Valoración por Radioinmunoanálisis. Se presenta una amplia variabilidad de pacientes dependiendo de la severidad de la deficiencia. Muchos presentan:^(15,16)

- a) Debilidad
- b) Fatiga
- c) Artralgias y mialgias
- d) Calambres musculares
- e) Intolerancia al frío
- f) Constipación
- g) Letargia
- h) Resequedad de la piel
- i) Dolor de cabeza
- j) Menorragia (amenorrea)
- k) Ronquera
- l) Edema

- m) Ganancia de peso
- n) Facies abotagada y piel pastosa.

A continuación se presenta un esquema para la detección de hipotiroidismo. (Fig. 10)

Aquí la prueba de TRH no es muy usual pues es costosa y lleva mucho tiempo. La resistencia a hormonas tiroideas todavía no está muy bien esclarecida, pero se ha observado en raras ocasiones.

Algunos pacientes presentan pocas complicaciones, mientras otros son incapacitados por la enfermedad.

En otros pacientes se presenta caída de pelo, uñas quebradizas, engrosamiento de la lengua, cambios en el estado mental e hipertensión diastólica.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio: ⁽¹⁷⁾

- a) Incremento de TSH
- b) Colesterol sérico aumentado
- c) Enzimas hepáticas anormales como la CK
- d) Elevación de Prolactina
- e) Disminución de Sodio
- f) Anemia normocítica normocrómica
- g) Presencia de anticuerpos antitiroideos en los casos de Tiroiditis de Hashimoto.

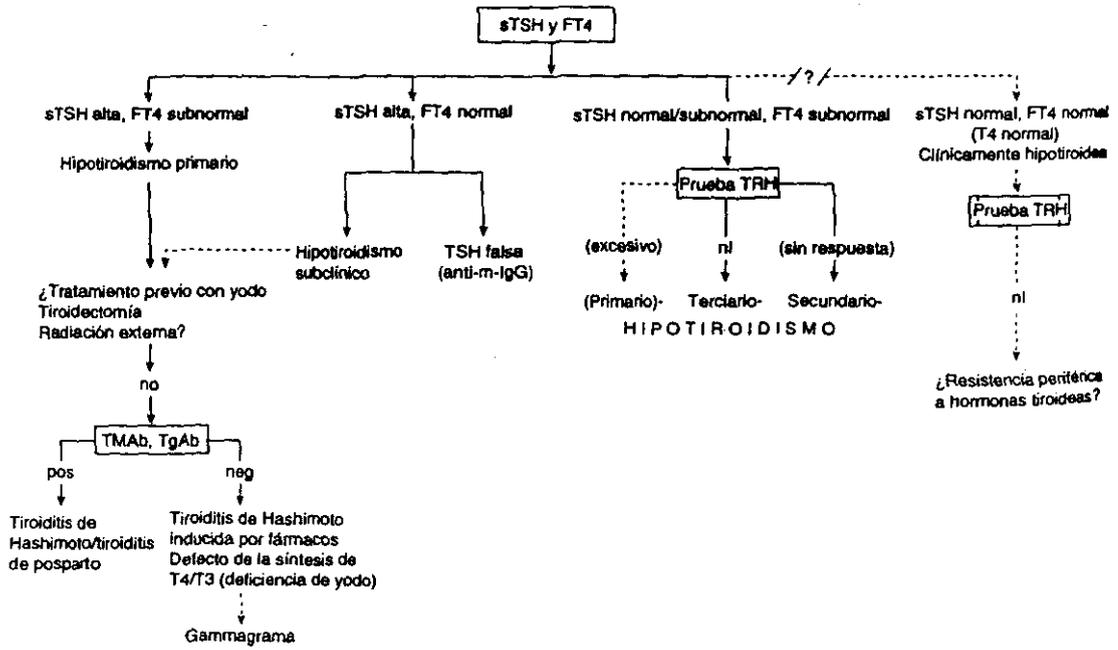
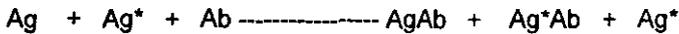


Fig 10. Algoritmo para el Diagnóstico de Hipotiroidismo en pacientes ambulatorios. (19)

4.2i Valoración por RIA (Radioinmunoanálisis) ^(18,19,20)

El RIA es la técnica más utilizada en la actualidad para la cuantificación de hormonas. Berson y Yalow fueron los primeros en describirla sobretodo para la medición de Insulina en pacientes diabéticos.

Su principio es simple y la reacción es de competencia.



| | | | |
|-----|------------------|-------|------------------------------|
| Ag | Antígeno | AgAb | Complejo antígeno anticuerpo |
| Ab | Anticuerpo | Ag*Ab | Complejo antígeno anticuerpo |
| Ag* | Antígeno marcado | | marcado |

La calidad del radioinmunoanálisis está determinada por varios factores como: 1) Naturaleza del Ab y grado de especificidad, 2) Actividad específica del Ag*, 3) Método para separar las fracciones, 4) Sistemas de detección de la radioactividad, 5) Optimización y estandarización del ensayo, 6) Método utilizado para analizar los resultados, 7) Validación del ensayo y control de calidad.

En el método para separar fracciones unida y libre se incluye precipitación salina, desnaturalización y precipitación de proteína y precipitación por Polietilenglicol (PEG) o un Segundo Anticuerpo dirigido contra el anticuerpo primario.

La inmovilización del Ab a una Fase Sólida (el tubo de reacción) ha tenido mucho éxito. Un método común para actuar sobre la fracción libre es la adsorción de ligando libre utilizando (talco, carbón, sílice, resina de intercambio iónico, etc).

En cuanto a la detección de radioactividad (medición de la respuesta), se utiliza un contador de Centelleo líquido para emisores alfa o beta y un contador Gamma de cristal sólido para emisores gamma (I^{125}).

Existe una variación en el método analítico. Esta es la Valoración inmunoradiométrica (IRMA). En este método se marca el Anticuerpo radiactivamente y se añade en exceso para detectar todo el Antígeno presente, por lo cual es un análisis no competitivo. El ensayo se lleva a cabo en Fase Sólida en dos sitios "Sandwich". Se emplea para antígenos que tienen dos determinantes antigénicos. Tras la incubación, el anticuerpo libre marcado que queda se elimina decantándolo del tubo. A continuación se determina la fracción enlazada por su radiactividad. (Fig. 11, 12)

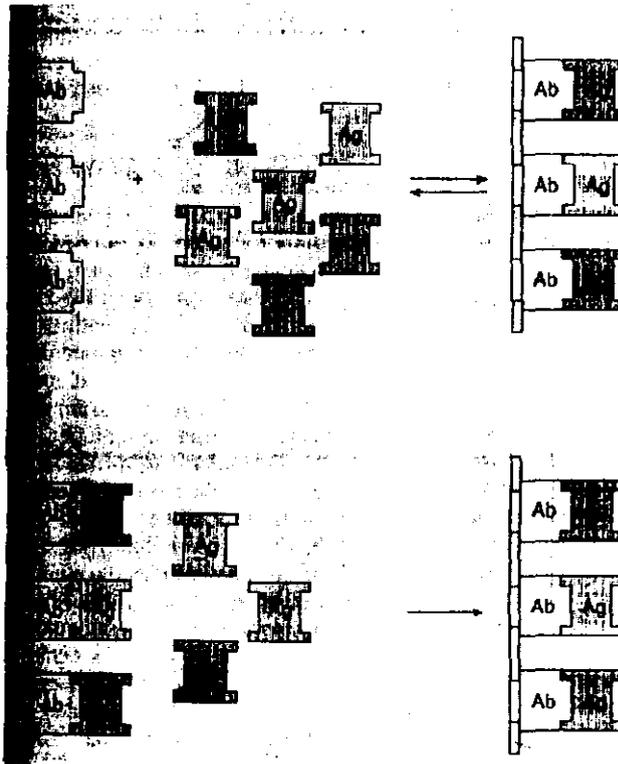


Fig 11. Ensayo Radioinmunológico por enlace en Fase Sólida.⁽¹⁹⁾

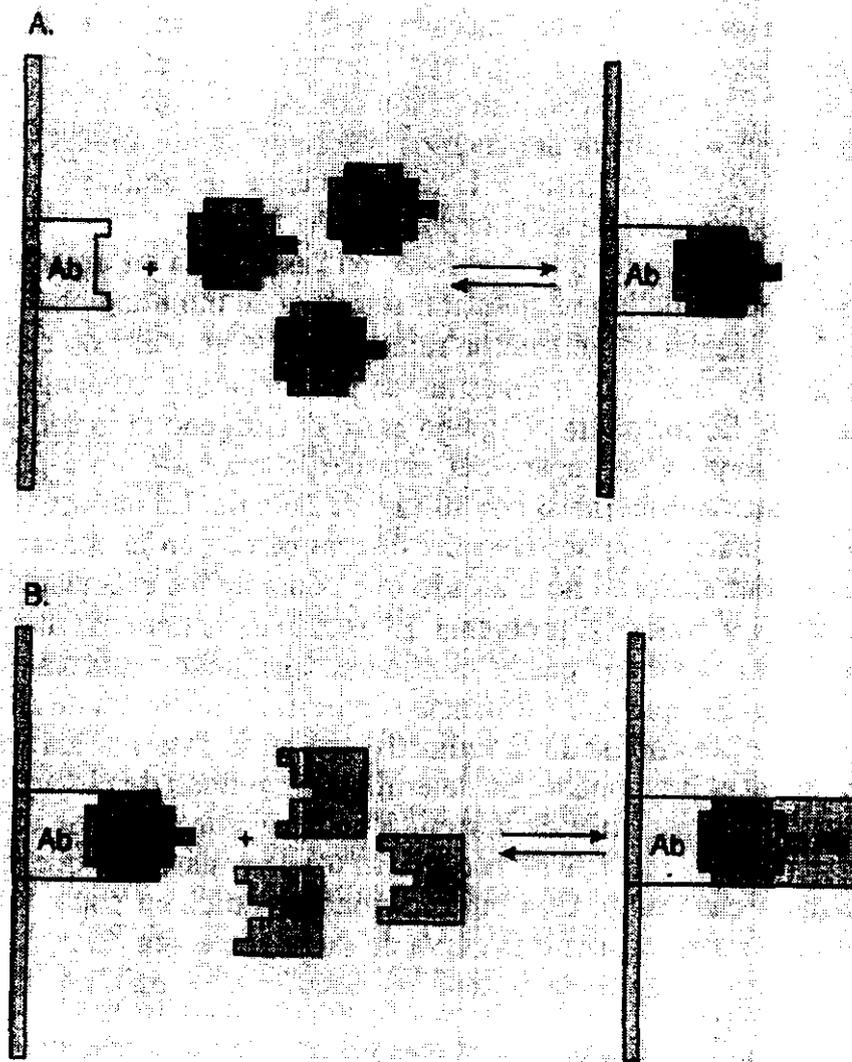


Fig 12. Ensayo Radioimmunométrico en dos sitios en Fase Sólida.⁽¹⁹⁾

Tabla 6. Protocolo general de RIA en Fase sólida.⁽¹⁸⁾

X vol. Variable en los diferentes radioinmunoanálisis

C.T. Cuentas totales.

Cpm. Cuentas por minuto

En el RIA la curva dosis-respuesta (curva estándar) representa la relación entre el grado de unión de la hormona marcada (Ag^* con el Ab en función de la concentración de la hormona en el Estándar. Existen diferentes métodos, el más utilizado es la transformación Logit-Log. Logaritmo de U/Uo vs el Logaritmo natural o decimal de la concentración del estándar. Fué introducida por Rodbard, porque suprime la posibilidad de la influencia personal al trazar la curva y calcular las concentraciones de las muestras desconocidas, ya que al obtener una línea recta facilita la obtención de los resultados de los análisis.

4.3 Tratamiento Farmacológico y Preparados de hormonas tiroideas.

Tratamiento Farmacológico

Por lo general el hipotiroidismo es una enfermedad irreversible y progresiva: la única excepción a esta regla es el inducido por fármacos antitiroideos, que remite al suspenderlos.

El objetivo de cualquier tratamiento endocrinológico es el de llevar al paciente a la normalidad, en la medida de lo posible. En ningún trastorno endocrinológico este objetivo puede satisfacerse tanto como en el Hipotiroidismo, el tratamiento con hormonas tiroideas es seguro, no tóxico, sin efectos alérgicos, barato e indistinguible de la secreción endócrina en sus efectos.⁽¹⁹⁾

A pesar de que el problema sea complejo y exija un conocimiento farmacológico, el tratamiento puede establecerse de manera lógica.

La terapia de sustitución en sujetos con hipotiroidismo primario va a depender de diferentes factores, por ejemplo: la causa del desorden, la edad, el peso del paciente, y la presencia de una enfermedad crónica asociada.

Sin embargo en la práctica clínica la meta terapéutica es alcanzar la dosis diaria requerida de levotiroxina para normalizar la concentración de TSH, sin tener en cuenta las variables mencionadas.

De esta manera la concentración de tirotopina en el suero, medida a un intervalo determinado es el determinante más importante en la terapia de sustitución con levotiroxina.⁽²²⁾

De los preparados existentes en el mercado podemos elegir aquel que su régimen sea eficaz con efectos colaterales mínimos. Aunque se han usado Tiroides desecado y la Tiroglobulina, éstas requieren primero hidrólisis intestinal antes de que T_3 y T_4 estén disponibles para ser absorbidas. Además es necesario que contengan el 0.2% de yodo.

El preparado de elección es la Levotiroxina sódica. La dosis óptima se evaluó en un rango de 25 a 225 $\mu\text{g/dl}$, muchos pacientes requirieron de 100 a 150 $\mu\text{g/dl}$ con una media de 125 $\mu\text{g/dl}$.^(22, 23, 24, 25) Además la terapia con T_4 tiene el beneficio adicional de que las concentraciones de T_4 , T_3 y TSH en el suero no fluctúan entre las dosis diarias únicas.

El tratamiento debe ser progresivo: de menor dosis a mayor dosis, hasta la estabilización del paciente (periodo de 3-5 meses), donde las molestias habrán desaparecido y el paciente regresa a la normalidad siempre y cuando mantenga su tratamiento.

Pacientes menores de 50 años el tratamiento se empieza con 100 $\mu\text{g/dl}$, pacientes entre 50-65 años el tratamiento empieza con 50 $\mu\text{g/dl}$ por la presencia potencial de enfermedad coronaria. El tratamiento provee suficiente hormona tiroidea para restaurar la reserva tisular de T_4 .

Los efectos adversos del tratamiento son con personas comprometidas con su corazón. Si la dosis es apropiada es un extraordinario agente terapéutico. Si la TSH disminuye más de lo normal puede haber pérdida de calcio del hueso, además de presentar arritmias y precipitación de angina de pecho como consecuencia de la dosis excesiva de levotiroxina.

Shakir y Campell^(25, 27) muestran que se pueden necesitar dosis mayores de T_4 cuando hay pacientes con Tiroiditis de Hashimoto⁽¹⁷⁾, con síndrome de Intestino Corto o Cirrosis o recibiendo otros medicamentos como Hidróxido de Aluminio, Sucralfato, Colestiramina, Fenitoína, Rifampicina y Fenobarbital. La T_4 puede formar un complejo con el Hidróxido, ser atrapada por la colestiramina o que el fenobarbital puesto que es un inductor hepático metabolice el fármaco, por lo tanto habrá una eliminación mayor de T_4 .^(16, 25)

En vista que la literatura incluye cambios potenciales en la función tiroidea con muchos fármacos antidepresivos y la compleja interrelación entre el eje hipotálamo-pituitaria-tiroides y problemas afectivos, el paciente debe tener un manejo óptimo y exámenes que incluyan pruebas de función tiroidea si están bajo tratamiento con antidepresivos.

En pacientes hipotiroideos que toman levotiroxina y que además toman antidepresivos como Sertraline se encontró una elevación en la concentración de TSH, con disminución de T_4 libre. Aquí podríamos decir que la dosis de sustitución

no es la adecuada, pero estos pacientes estaban tomando además etinilestradiol, estrógenos conjugados y fenitoína, que alteran la concentración de T_4 sérica y aumentan la concentración de TSH.

Se han observado cambios similares en pacientes eutiroideos con problemas afectivos pero tratados con antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la serotonina, litio y carbamacepina

El hipotiroidismo está enlistado en el nuevo producto (Sertraline) como un efecto adverso durante la evaluación de Post-marketing. (28, 29, 30, 31)

En otro estudio se desarrollaron niveles elevados de TSH en pacientes con hipotiroidismo conocido y que fueron tratados con Tiroxina y que recibieron también amiodarona. Esta elevación se atribuyó a la reducción inducida por la amiodarona en la conversión de T_4 a T_3 , respondiendo así al aumento de la dosis de Tiroxina.⁽¹³⁾

En algunas ocasiones los pacientes sugieren al médico cambiar de una marca a otra por ser subjetivamente mejor, por el costo o finalmente por la conveniencia (dosis única) en una marca que en otra, además de los hábitos de prescripción del médico.

Antes de cambiar de un medicamento a otro es necesario evaluar en el paciente valores de TSH para continuar la terapia, posición soportada por la American Thyroid Association y la American Association of Clinical Endocrinologist.^(17, 32, 33, 34, 35)

En un paciente tratado con levotiroxina la potencia del fármaco disminuye de 4 a 6% por año, 12% en dos años.

Se hizo un estudio en donde hubo un intercambio de marcas por los pacientes (Synthroid y Levoxine): esto es que los pacientes que tomaban primero Synthroid lo sustituyeron por Levoxine y viceversa, a las mismas dosis, determinando por medio de un ensayo de 3a. generación ultrasensible (sensibilidad de 0.01 mUI/L y un límite de detección de 0.005 mUI/L) la variación de TSH, encontrándose clínicamente equivalentes las dos preparaciones.

Puede surgir una complicación en el tratamiento con Tiroxina (la pérdida ósea acelerada y el posible agravamiento de la osteoporosis) que se relaciona con una TSH sensible disminuída. La reducción de la densidad ósea es leve y no se ha demostrado que tenga importancia clínica, sin embargo es conveniente evitar el reemplazo excesivo de Tiroxina, sobretodo porque tanto la osteoporosis como el hipotiroidismo pueden ocurrir en forma simultánea en las mujeres postmenopáusicas.

En el caso de Hipotiroidismo congénito se recomienda administrar una dosis de 70 -100 μg / Kg de levotiroxina, asegurando con esto un adecuado desarrollo físico e intelectual siempre y cuando el Diagnóstico se haga tempranamente. Si las dosis son mayores de 100 μg /Kg puede elevarse la T_4 circulante y provocar problemas de comportamiento asociado con aumento de ansiedad, aislamiento social y pobre concentración.^(36, 37, 38)

Polenz J.⁽³⁹⁾ encontró hipotiroidismo en un gemelo brasileño debido a un defecto en la captación de yodo causada por una mutación del gen del receptor de la bomba de sodio/yoduro.

Al iniciar el reemplazo tiroideo del paciente o el tratamiento del hipotiroidismo, el clínico establece una responsabilidad del seguimiento. Estos pacientes deben ser instruidos sobre la necesidad indefinida del tratamiento. La supresión del mismo puede causar reparación de la apatía, lo que dificulta que el paciente regrese al médico. De esta manera abatiremos costos, pues un examen de laboratorio cuesta 40 US, la visita al médico 60 US, esto en Estados Unidos. En México la consulta al especialista es de \$300.00 a \$500,00, el exámen de laboratorio entre \$400.00 y \$500.00, el medicamento es relativamente barato, no más de \$100.00.

Las Interacciones Farmacológicas se resumen enseguida :

Las sulfonamidas interfieren en la organificación del yodo . La Sulfadiazina inhibe el acoplamiento de tiroxina yodada en mayor grado que la yodación de la monoyodotirosina y la tiroxina. Estos no se usan en la terapéutica para tratar

Hipertiroidismo, pero cuando se utilizan por sus propiedades antibacterianas originan cambios en la función tiroidea.

Los glucocorticoides como la (Dexametasona) inhiben la liberación de TSH por lo tanto reduce los niveles de T_3 y Aumenta T_3R .

El propranolol es un inhibidor débil, también altera la conversión de T_4 a T_3 .

Derivados del Tiourileno. El propiltiouracilo y metimazol inhiben la biosíntesis de la hormona tiroidea. El propiltiouracilo (PTU) inhibe rápidamente la desyodación periférica de T_4 a T_3 , elevándose T_3R .

Agentes Yodados de contraste radiográfico reducen T_3 en suero y aumenta T_3R porque inhibe el paso de T_4 a T_3 .

El ácido yopanoico inhibe la monodesyodación hipofisiaria de la T_4 y Aumenta la TSH.

Los percloratos y tiocianatos. Inhiben el transporte de yoduro, lo cual ocasiona una deficiencia intratiroidea de yoduro. Estos no son de utilidad terapéutica ya que su uso prolongado se asocia con anemia aplásica.

Los glucósidos cianogénicos presentes en muchos alimentos como el cazabe, el maíz y el sorgo pueden ser una fuente alimenticia de tiocianato si no son cocidos adecuadamente. Esto puede contribuir a la formación de Bocio en regiones con ingestión limitada de yoduros.

El Litio es concentrado por la tiroides e inhibe la liberación de la hormona tiroidea de la glándula, por lo tanto es debilmente bociógeno. Si un paciente es tratado con Carbono de litio en dosis terapéuticas hay aumento en la concentración de TSH en 20% de estos pacientes, pero es rara la inducción de Hipotiroidismo franco clínico y bioquímico. El litio baja la tasa de degradación de T_4 pero no da como resultado la disminución en la producción extratiroidea de T_3 .

Los Yoduros, así como el litio, inhibe la liberación de T_4 y T_3 de la glándula, inhibe el transporte de yoduro tiroideo y bloquea la organificación del yodo.

El yoduro reduce la vascularización de la glándula y es útil en la preparación preoperatoria a corto plazo de los pacientes Tirotóxicos. El efecto inhibitorio de grandes dosis de yoduro sobre la organificación puede provocar un escape de yoduro llamado efecto de Wolff-Chaikoff.

Los Salicilatos. Inhiben competitivamente la fijación de T_4 y T_3 a TBG y TBPA.

La Difenilhidantoína acelera la degradación de T_4 a T_3 probablemente por el aumento de las enzimas metabolizadoras en hígado. También es inhibidor competitivo débil de la fijación de T_4 y T_3 a TBG.

La terapia con Estrógenos eleva los niveles de TBG por lo tanto aumenta los niveles séricos de T_4 y disminuye los valores de la prueba de T_3 RU. También se refuerza la respuesta de la TSH a la TRH.

La amiodarona que es un antiarrítmico reduce la conversión de T_4 a T_3 Por lo tanto aumenta la T_4 . Este fármaco contiene en su estructura yodo por lo tanto se concentra más en la glándula tiroides.

El fenobarbital que es un anticonvulsivo actúa como inductor hepático y metaboliza la T_4 . En el Hipotiroidismo baja T_4 si la dosis de reemplazo de la hormona tiroidea permanece constante.

La Fenitoína empleada contra la epilepsia actúa de igual forma que el Fenobarbital.

Los antidepresivos tricíclicos derivados de las benzodiazepinas (imipramina, tofranil), también alteran la conversión de T_4 a T_3 .

En la tabla 7 se resume lo anterior.

| Efectos farmacológicos | |
|---|--|
| Transporte de yodo | ClO_4^- , TcO_4^- , SCN^- , alto ingreso de yodo |
| Organificación del yodo | Propiltiouracilo, metimazol, algunas sulfonamidas, SCN^- , fenilbutazona |
| Acoplamiento de yodotirositos | Propiltiouracilo, metimazol, algunas sulfonamidas |
| Liberación de Tiroxina | Yoduro, Litio |
| Deshalogenasa | Nitrotirosinas |
| Efectos farmacológicos que afectan al yodo | |
| Inhibición de la absorción intestinal | Colestiramina, otras resinas, harina de soja |
| Inhibición de la deiodinación periférica | Propiltiouracilo, Glucocorticoides, yopanoato y otros agentes de contraste radiográfico que contienen yodo |
| Inducción de enzimas microsómicas catabólicas | Fenobarbital |

Tabla 7. Fármacos que interfieren con la síntesis de Hormona Tiroidea o que afectan su absorción o metabolismo. ⁽⁴⁰⁾

En la siguiente tabla (tabla 8) se verá como hay una amplia gama de compuestos que contienen yodo y que pueden elevar el yodo proteico esto es que se pueden presentar interacciones farmacológicas que afectan las pruebas de laboratorio.

Precaución: El uso de hormonas tiroideas para bajar de peso no está justificado, su uso debe ser racional.

| | | |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Cholografin | Colecistografía | 15 semanas |
| Diodoquin | Amebicida | Más de 10 días |
| Diodrast | Pielografía | 2 meses (intravenosa) |
| Dionosil | Broncografía | 1-5 meses |
| Entero-Vioform | Amebicida | 2-3 meses |
| Floraquin | Tratamiento de vaginitis | 2-4 semanas |
| Hippuran | Pielografía | 1-2 semanas |
| Hypaque | Pielografía | 4-7 días |
| loquin | Tratamiento de dermatitis seborreicas | ----- |
| Itrumil | Medicamento antitiroideo | Varios meses |
| Lipiodol | Broncografía | Más de 2 años |
| Miokon | Urografía intravenosa | 1-2 semanas |
| Neo-lopax | Pielografía | 1-2 semanas |
| Orabilex | Colecistografía | 6-9 semanas |
| Organidin | Medicamento mucolítico | Más de 2 días |
| Pantopaque | Mielografía | Hasta 5 años |
| Priodax | Colecistografía | 2-12 meses |
| Salpix | Salpingografía | Más de 2 semanas |
| Skiodan | Urografía intravenosa | 1-2 semanas |
| Telepaque | Colecistografía | 52 días |
| Teridax | Colecistografía | Hasta 30 años |
| Urokon | Pielografía | 1-2 semanas |
| Yodo inorgánico | Soln. Lugol, expectorantes, etc | 3 días a 3 semanas |

Tabla 8. Sustancias que contienen yodo y que pueden elevar el yodo proteico. ⁽³⁾

4.3 i Preparados de Hormonas Tiroideas.

Las hormonas tiroideas incluyen derivados naturales (Tiroides USP y Tiroglobulina) y sintéticos (Levotiroxina, Liotironina y Liotrix).⁽²¹⁾

Actualmente las hormonas tiroideas se usan para tratar el Hipotiroidismo (mixedema y cretinismo), Bocio no Tóxico y (con fármacos antitiroideos) Tirotoxicosis y como ayuda de Diagnóstico. Primero para aumentar la frecuencia metabólica de los tejidos, para suprimir la secreción de TSH en el tratamiento del Bocio Simple y combinaciones con antitiroideos para prevenir bociogénesis e hipotiroidismo.

También usadas en Cáncer de Tiroides y en caso de infertilidad y trastornos menstruales su empleo todavía es cuestionable.

La Liotironina es más cara, su empleo a largo plazo no está justificado por su semivida corta, pero pudiera ser el producto indicado en situaciones de urgencia como el Coma Mixedematoso.

La mezcla de T_3 y T_4 es más caro y no tiene ventajas terapéuticas sobre la Levotiroxina.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Comparación de los preparados tiroideos

En el hipotiroidismo, el tratamiento medicamentoso incluye triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4), o combinaciones de estas hormonas. Aunque la mayor parte de T_4 se convierte en T_3 , la acción prolongada y la vida media larga de T_4 la hacen el tratamiento de elección. La T_3 , un fármaco de corta acción, y combinaciones de T_3 y T_4 tienen duraciones de acción variables, dependiendo de sus concentraciones relativas.

| Fármaco | Dosis equivalente | Contenido | Duración relativa |
|---------------|-------------------------|---------------------------------------|--|
| levotiroxina | 100 μg | T_4 | Larga (los efectos ocurren en 1 a 3 semanas) |
| liotironina | 25 μg | T_3 | Corta (los efectos ocurren en 24 a 72 horas) |
| liotrix | 62.5 a 75 μg | T_4 y T_3 en relación 4:1 | Intermedia* |
| tiroglobulina | 65 μg | T_4 y T_3 en relación 2.5:1 | Intermedia* |
| tiroides USP | 65 μg | T_4 y T_3 en relaciones variables | Intermedia* |

* Aquéllas con concentraciones más altas de T_4 son de acción prolongada; aquéllas con concentraciones más bajas de T_4 son de acción más corta.

4.4 Tratamiento no Farmacológico:

Si los pacientes conocen su enfermedad y de alguna manera están motivados para su tratamiento y mejoramiento deben ser aconsejados en tomar ciertas medidas como adyuvantes del tratamiento farmacológico.

-Ejercicio programado. (Por lo menos media hora)

-Reducción de peso para ayudar a disminuir la presión arterial (sistólica y diastólica) evitiando así el desarrollo de Hipertensión Arterial (HTA).

-Mantener una dieta balanceada (nutrirse), esto es calculando las calorías necesarias para el peso correspondiente.

-La ingesta de sodio debe ser moderada para evitar la retención de líquidos.

Puesto que una de las causas del Hipotiroidismo es la deficiencia de yodo por el aporte, se ha implementado como una medida de Salud Pública la adición de yodo a la sal común, aminorando así la incidencia del déficit de yodo, sobretodo en áreas del mundo donde el contenido de yodo en los alimentos y el agua es bajo.

En México, zonas como Michoacán, Oaxaca, parte de Puebla, parte de Hidalgo y en los Estados Unidos en la zona de los Grandes Lagos y Centro Norte es donde se presenta una alta incidencia de Hipotiroidismo.

La Food and Nutrition Board recomienda 150 μ g/día de yodo para los adultos con raciones mayores en embarazo y amamantamiento.

El yodo se encuentra en Carne, Verduras, Fruta, Mariscos, Verduras cultivadas en suelos ricos en yodo, Sal yodada, pero puede ser tóxico pues en personas sensibles puede deprimir la actividad de la tiroides.

Las algas marinas como la Kelp y los Mariscos son la fuente idónea ya que adquieren la sal del medio.

Ciertos comestibles contienen sustancias Bociógenas que merman la capacidad de utilizar el Yodo, uno de ellos se encuentra en la Col rizada, Coliflor, Calabacitas de Bruselas, los Brécoles, Berza común, Colirrábano, Rutabaja, Nabo, etc.

Los Bociógenos de diversas clases al parecer dan origen a este problema en ciertas regiones del mundo por lo tanto el consumo no debe ser abundante.

- No consumo de alcohol.
- No consumo de tabaco
- Acudir a su control (citas) periódicamente.

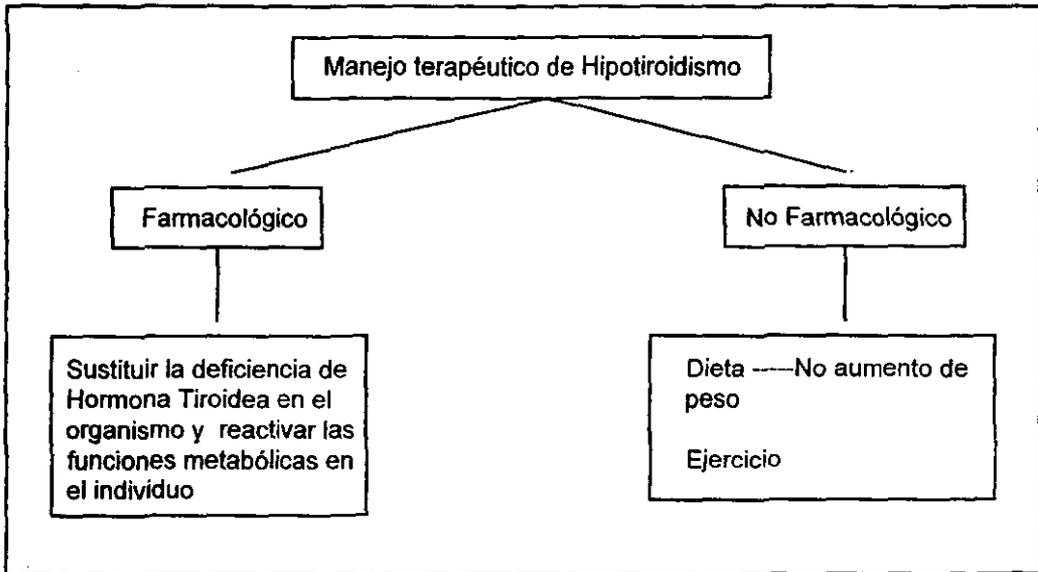


Fig 13. Manejo terapéutico del Hipotiroidismo.

V. DISCUSION

En el hipotiroidismo primario donde está deteriorada la producción de hormonas tiroideas el nivel de TSH está típicamente elevado.

Por otro lado en el hipotiroidismo secundario o terciario donde la producción de hormonas tiroideas es baja como consecuencia de lesiones del hipotálamo o de la hipófisis, el nivel de TSH es usualmente bajo.

La medición de TSH circulante se ha usado como prueba de Diagnóstico diferencial de Hipotiroidismo, así como ayuda en el monitoreo de la adecuada terapia de sustitución con hormonas tiroideas, tomando en cuenta el estado del paciente y los medicamentos administrados en ese momento.

El radioinmunoanálisis es una prueba para las estructuras finas de sistemas biológicos. Es un método muy sensible y específico que en 1960 se convirtió en la mayor o más grande herramienta en los laboratorios de Endocrinología y ahora está presente en Medicina Nuclear y Laboratorios Clínicos.

Por último el tratamiento es seguro, eficaz, no tóxico, "barato" e indistinguible de la secreción endócrina en sus efectos; si el paciente es constante en su tratamiento se tiene asegurado el éxito farmacológico.

VI. CONCLUSIONES

El Radioinmunoanálisis es un método confiable, sensible y específico que permite la detección de niveles de hormonas afectadas en caso de Hipotiroidismo, permitiendo clasificarlo en Primario, Secundario y Terciario.

El manejo terapéutico de pacientes hipotiroideos comprende terapia farmacológica en donde la Levotiroxina es el fármaco de elección y terapia no farmacológica en donde el ejercicio y la dieta son fundamentales.

Puesto que existen reponsabilidades compartidas entre Médicos, Enfermeras y farmacéuticos en el cuidado del paciente, este último está involucrado en la detección clínica del Estado Tiroideo del paciente a través de la realización de pruebas de laboratorio que ayuden al correcto Diagnóstico y a su probable tratamiento. Además colabora ofreciendo recomendaciones y apoyo al paciente en el manejo de su terapia, sea esta farmacológica o no farmacológica, y en la detección de probables Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) e Interacciones Farmacológicas en el Tratamiento.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goodman LS, Gilman A: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Capítulo 60. Médica Panamericana,1981.
- 2.- Malacara JM: Fundamentos de Endocrinología. Cap. 5 Tiroides. Ciencia y Cultura Latinoamericana. 1997.
- 3.- Aguilar S AM, Pérez C F: Estudio bibliográfico de hormonas tiroideas (análisis químico, biológico y fisiológico de estas hormonas). Tesis para obtener el grado de licenciatura . UNAM, 1998.
- 4.- Endocrinología. Scientific American Inc. Editora Científica Médica Latinoamericana. 5(4):1-29, 1995.
- 5.- Larsen PR, Ingbar SH: The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Co. Philadelphia. 104-288, 357, 1992.
- 6.- Ekins R: The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. Clin. Chem 38:1289-1292,1992.
- 7.- Lazar MA: Thyroid hormone receptors: Múltiple forms, múltiple possibilities. Endocr Rev 14: 184-192,1993.
- 8.- Pollock MA, Jones A:Laboratory based study of undetectable thyroid stimulating hormone. J Clin Pathol 42:1237-1241,1993.
- 9.-Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH: Limitations to the use of sensitive assay for serum thyrotropin in the assessment of the thyroid status. Arch Intern Med 149: 369-372,1994.
- 10.- Sandler MP, Phatou JA, Ossoff RH: Recent advances in thyroid imaging. Otolaryngol Clin North Am 23: 251-255,1992.

- 11.- Surks MI, Ocampo E, MD: Subclinical Thyroid disease. *The American Journal of Medicine* 100:217-223,1996.
- 12.- Adlin V: Subclinical Hypothyroidism: Deciding when to treat. *Am-Fam Physician*. 57(4) Feb 15: 776-80,1998.
- 13.- Figge J, Dluhy RG: Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 113:553-556,1992.
- 14.- Cesareo R, Casini A, De Meo M, Reda G: Hashimoto's thyroiditis. A rare case of familial hereditary transmission. *Recent Prog-Med*. 88(11):517-52,1997.
- 15.- Adlin V: Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat. *Am-Fam-Physician*. 57(4) Feb 15:776-780,1998.
- 16.- Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al: Spectrum of clinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med*. 92:631-642,1992
- 17.- Berg JA, Mayor GH: A study in normal human volunteers to compare the rate and extent to levothyroxine absorption from Syntroid and Levoxine. *J Clin Pharmacol*. 33:1135-1140,1993.
- 18.- Galván D RE, Mondragón S EC: Importancia de las determinaciones hormonales por Radioinmunoanálisis para el establecimiento de un patrón hormonal característico de los diferentes adenomas hipofisarios. Tesis para obtener el grado de licenciatura. UNAM, 1994.
- 19.- Anderson CS, Cockayne S: Química Clínica. Endocrinología de la Tiroides. Interamericana. Mc Graw Hill; p. 96-99, 496-527, 1995.
- 20.- Yalow SR: Radioinmunoensayo: Una prueba para las estructuras finas de sistemas biológicos. *Science*;200:1236-1245,1978.

- 21.- Mc Van RN B, Referencias Farmacéuticas. El Manual Moderno. p. 1510- 1516,1995.
- 22.- Udaya M, Kabadi, MD, Tad Jackson, MD: Serum thyrotropin in a Primary Hypothyroidism. A possible predictor of optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism. Arch Intern Med. May 22: 155(10):1046-8,1995.
- 23.- Kabadi UM: Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism: its relation to pretreatment thyroid hormone indexes. Arch Intern Med 149:2209-2212,1993.
- 24.- Helfand M, Crapo LM: Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. Ann Intern Med 113:450-453,1993.
- 25.- Wood LC, Ingbar SM: Hypothyroidism as a late sequela in patints With Grave's Disease treated with antitiroid drugs. J Clin Invest 64:142-1436,1997.
- 26.-Shakir KMM, Michaels RD, Jays JH, Potter BB: The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. Ann Intern Med. 118(2):112-113,1993.
- 27.- Campell NRC, Haninoff BB, Stalts H: Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. Ann Intern Med: 117:1010-1013,1992.
- 28.- Shelton RC, Winn S, Ekhatore N, Loosen PT: Effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. Biol Psychiatry. 33:120-6,1993.
- 29.- Sertraline, New York: Pfizer,1997 (package insert)
- 30.- Harel Z, Biro FM, Tedford WL: Effect of long term treatment with sertraline (Zoloft) simulating hypothyroidism in an adolescent. J Adolesc Health. 16:232-4,1995.
- 31.- Mc Cowen K, Spark R: Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given Sertraline. October 2: 1010-1011,1997.

- 32.- Escalante DA, Arem N, Arem R: Assessment of interchangeability of two brands of levothyroxine preparations with a third-generation TSH assay. *Am J Med*: 98:374-378,1995.
- 33.- Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM: Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 3:81-85,1993.
- 34.- Singer PA, Cooper DS, Levy EG: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA*. 273:808-812,1995.
- 35.- AACE. Clinical Practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 1:56-62,1995.
- 36.- Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skoels MR: Follow-up of Newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20 year experience in the Northwest Regional Newborn screening Program. *J Pediatr*. 132(1):70-4,1998.
- 37.- Rovet JF, PhD, Ehrlich RM: Long-term effects of l-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*.126:380-6,1995.
- 38.- Kooh S, Brnjac L, Ehrlich R, Krishnan S: Bone mass in children with congenital hypothyroidism (CHT). Abstract. *Pediatric Res*. 35:102A, 1994.
- 39.- Polenz J, Medeiros N G, Gross JL, Silveiro SP, Knobel M, Refetoff S: Hypothyroidism in a Brazilian Kindred due to iodide trapping defect caused by a hemozygous mutation in the Sodium/iodide symporter gene. *Biochem-Biophys-Res-Commun* ; 240(2) Nov 17 :488-91,1997.
- 40.- Smith CM, Reynard AM: *Farmacología. Médica Panamericana*. Cap 38 y 39. p.613-631,1993.