

11213

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

2

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"Dr. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**HIPOTIROIDISMO PRIMARIO COMO CAUSA DE
HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
QUE PRESENTA EL
Dr EDUARDO BREA ANDRES**

**TUTOR:
Dr MOISES MERCADO ATRI
JEFE DE LA DIVISION DE ENDOCRINOLOGIA**

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 AUTONOMA DE MEXICO

**HIPOTIROIDISMO PRIMARIO COMO CAUSA DE
HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

QUE PRESENTA EL

Dr EDUARDO BREA ANDRES

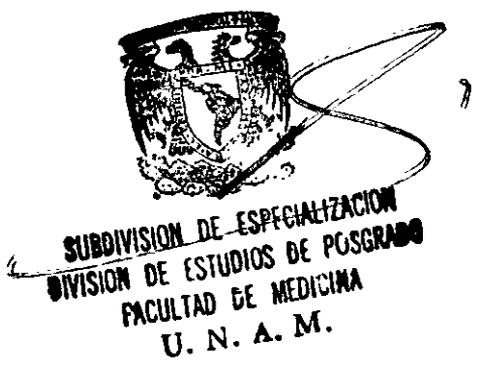
TUTOR

**Dr MOISES MERCADO ATRI
JEFE DE LA DIVISION DE ENDOCRINOLOGIA**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"Dr BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI**

Dr JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“Dr BERNARDO SEPULVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI

Dr MOISES MERCADO ATRI
JEFE DE LA DIVISION DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“Dr BERNARDO SEPULVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI



INDICE:

	Páginas:
ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVO	3
HIPÓTESIS	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	4
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	5
CONSIDERACIONES ÉTICAS	5
RESULTADOS	6
TABLAS	7
GRÁFICAS	8
CONCLUSIONES	13
APENDICE No1	14
BIBLIOGRAFÍA	15

ANTECEDENTES

En la evaluación de los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, se requiere conocer la regulación normal del eje corticotrópico. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es un péptido hipotalámico que se secreta en forma pulsátil y es liberado a la circulación portal hipofisiaria. En la hipófisis, la CRH actúa sobre receptores de membrana específicos localizados en los corticotropos, estimulando la síntesis, procesamiento y secreción de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina. La ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la síntesis y secreción de cortisol. El cortisol a su vez, ejerce retroalimentación negativa a nivel hipotalámico e hipofisiario bloqueando la secreción de CRH y ACTH, respectivamente (1-4). En condiciones normales el 70% del cortisol circula unido a una globulina transportadora de cortisol (CGB), el 20% unido a la albúmina y el restante 8-10% en forma libre y es por lo tanto biológicamente activo. La forma libre pasa a través de los túbulos renales y es excretado en la orina (4,14).

El diagnóstico diferencial de hipercortisolismo requiere primero de estudios de escrutinio para la demostración de exceso de cortisol, con una alta sensibilidad y relativa baja especificidad con el objeto de disminuir los falsos negativos (4). Estos son:

- 1) Medición del cortisol en orina de 24 horas.
- 2) Seguimiento de una prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona.
- 3) Pérdida del ritmo circadiano del cortisol.

La medición del cortisol en orina de 24 horas refleja la secreción integrada de cortisol. El exceso de cortisol de cualquier etiología, satura la CGB con lo que aumenta la fracción libre y consecuentemente, la fracción libre que es excretada en la orina. En el adulto sano, los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas no exceden los 20 a 50 μg . Se considera hipercortisolismo cuando el nivel de cortisol libre en orina es mayor de 100 μg . La sensibilidad es del 100% y la especificidad del 98% (4,14).

La prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona (DXM), consiste en la administración oral de 1mg de DXM a las 23:00 horas la noche anterior y la toma de cortisol matutino (8:00-9:00 a.m.). En individuos normales debe de haber una supresión del cortisol matutino a $< 5\mu\text{g/dL}$. La sensibilidad es del 100% con especificidad 87.5% (4,14).

La pérdida del ritmo circadiano. En condiciones normales la secreción de cortisol comienza a elevarse a las 4:00 horas y alcanza su cenit entre las 7:00 y 9:00 horas, para disminuir progresivamente durante el resto del día. De manera que las concentraciones de cortisol en la tarde o en las primeras horas de la noche son muy bajas. En los estados de hipercortisolismo, estas variaciones circadianas se pierden y este hecho fisiológico se utiliza para documentar síndrome de Cushing. Con una sensibilidad del 100% y especificidad cercana al 75% (4,14).

El hipercortisolismo patológico, se refiere a un trastorno bien caracterizado clínica y bioquímicamente, que en su descripción original en 1932 por Harvey Cushing se define como un síndrome producido por la exposición crónica a glucocorticoides sin importar el origen de éste (hipofisario, exógeno, suprarrenal, ectópico). Enfermedad de Cushing es el término utilizado para describir hipercortisolismo por adenoma hipofisario productor de ACTH (1-4). Se caracteriza clínicamente por obesidad centrípeta, plétora facial, miopatía, estrías cutáneas, equimosis, hirsutismo, acné, osteoporosis, hipertensión arterial, intolerancia a los carbohidratos, alteraciones menstruales, etc. (5,6,7).

El hipercortisolismo no patológico, se refiere a entidades que pueden condicionar hipercortisolismo endógeno por alteraciones en la regulación de la secreción del cortisol, probablemente a nivel hipotalámico o por una disminución en la depuración del cortisol, y son parte del diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. En esta categoría encontramos al alcoholismo y la depresión mayor situaciones que se reconocen como "pseudo-Cushing" (7-10).

Casi todos los sistemas hormonales interactúan entre sí. La relación entre los ejes corticotrópico y tirotrópico es muy compleja. Se sabe por ejemplo que el hipercortisolismo, de cualquier causa, disminuye la respuesta de TSH a la estimulación con TRH (4,16). En forma inversa, el hipocortisolismo ya sea primario o secundario (por deficiencia de ACTH) produce elevaciones de TSH que se normaliza al sustituir con glucocorticoides (2,3,16). Los estudios que evalúan el funcionamiento del eje corticotrópico en presencia de hipotiroidismo han arrojado resultados conflictivos.

Peterson y cols. inicialmente proponen que en pacientes hipotiroideos, no hay modificación en los niveles de cortisol sérico (14,17). Poco después, Martín y cols. encuentran disminución en el cortisol sérico. (14,18). Finalmente, Iranmanesh y cols. describen alteraciones en la pulsatilidad del cortisol sérico e incrementos en el cortisol urinario en pacientes con hipotiroidismo (14).

Los factores que se proponen como causa de hipercortisolismo en pacientes hipotiroideos son:

1) En el hígado, la disminución de la actividad de la 11- β dehidrogenasa-reductasa por efecto del hipotiroidismo provoca una disminución en la transformación de cortisol a cortisona (forma inactiva del cortisol), con lo que hay un exceso de cortisol circulante (2,14).

2) En el paciente hipotiroideo, el cortisol no ejerce el efecto de retroalimentación negativa a nivel hipotalámico y/o hipofisiario.

La justificación del estudio es demostrar que el hipotiroidismo primario sea causa de hipercortisolismo no patológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- El hipotiroidismo primario es causa de elevación de la fracción libre del cortisol en orina.
 - El hipotiroidismo primario impide la supresión de cortisol sérico con dosis bajas de dexametasona.
- ¿ Será el hipotiroidismo primario causa de hipercortisolismo endógeno?.

OBJETIVO:

Medir el cortisol en orina de 24 horas y cortisol matutino sérico, previa administración de 1mg de DXM la noche anterior en pacientes hipotiroideos y cuando se encuentren bioquímicamente eutiroideos.

Los factores que se proponen como causa de hipercortisolismo en pacientes hipotiroideos son:

1) En el hígado, la disminución de la actividad de la 11- β dehidrogenasa-reductasa por efecto del hipotiroidismo provoca una disminución en la transformación de cortisol a cortisona (forma inactiva del cortisol), con lo que hay un exceso de cortisol circulante (2,14).

2) En el paciente hipotiroideo, el cortisol no ejerce el efecto de retroalimentación negativa a nivel hipotalámico y/o hipofisiario.

La justificación del estudio es demostrar que el hipotiroidismo primario sea causa de hipercortisolismo no patológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- El hipotiroidismo primario es causa de elevación de la fracción libre del cortisol en orina.
- El hipotiroidismo primario impide la supresión de cortisol sérico con dosis bajas de dexametasona.

¿Será el hipotiroidismo primario causa de hipercortisolismo endógeno?

OBJETIVO:

Medir el cortisol en orina de 24 horas y cortisol matutino sérico, previa administración de 1mg de DXM la noche anterior en pacientes hipotiroideos y cuando se encuentren bioquímicamente eutiroideos.

Los factores que se proponen como causa de hipercortisolismo en pacientes hipotiroideos son:

1) En el hígado, la disminución de la actividad de la 11- β dehidrogenasa-reductasa por efecto del hipotiroidismo provoca una disminución en la transformación de cortisol a cortisona (forma inactiva del cortisol), con lo que hay un exceso de cortisol circulante (2,14).

2) En el paciente hipotiroideo, el cortisol no ejerce el efecto de retroalimentación negativa a nivel hipotalámico y/o hipofisiario.

La justificación del estudio es demostrar que el hipotiroidismo primario sea causa de hipercortisolismo no patológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- El hipotiroidismo primario es causa de elevación de la fracción libre del cortisol en orina.
- El hipotiroidismo primario impide la supresión de cortisol sérico con dosis bajas de dexametasona.

¿ Será el hipotiroidismo primario causa de hipercortisolismo endógeno?.

OBJETIVO:

Medir el cortisol en orina de 24 horas y cortisol matutino sérico, previa administración de 1mg de DXM la noche anterior en pacientes hipotiroideos y cuando se encuentren bioquímicamente eutiroideos.

HIPÓTESIS:

En pacientes con hipotiroidismo primario, está incrementado el cortisol en orina de 24 horas, y no hay supresión del cortisol matutino posterior a la administración de 1mg de DMX la noche anterior. Cuando se encuentran bioquímicamente eutiroides estas pruebas de escrutinio se normalizan a rangos fisiológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de Estudio:

Cuasiexperimental (antes y después) (15).

Universo de trabajo:

Se estudiaron pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, que cumplieron con los siguientes requisitos: edad igual o mayor a 18 años, cualquier sexo, que cuenten con el diagnóstico clínico y bioquímico de hipotiroidismo primario.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de depresión mayor antes del hipotiroidismo, alcohólicos, pacientes que no se encuentren bioquímicamente eutiroides (perfil tiroideo normal) después de dos meses con levotiroxina, los que tengan muestras incompletas durante el hipotiroidismo o cuando estén eutiroides, pacientes con sustitución estrogénica y los que no deseen participar en el estudio. Se identifican como variables de confusión la obesidad del paciente y aquellos que estén tomando carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina al momento del estudio.

Descripción de las variables:

Variable independiente:

Pacientes con hipotiroidismo bioquímico (perfil tiroideo con $T4L \leq 0.7$ ng/dL y $TSH \geq 20$ μ U/mL).

Escala de medición.- cualitativa nominal (dicotómica).

HIPÓTESIS:

En pacientes con hipotiroidismo primario, está incrementado el cortisol en orina de 24 horas, y no hay supresión del cortisol matutino posterior a la administración de 1mg de DMX la noche anterior. Cuando se encuentran bioquímicamente eutiroides estas pruebas de escrutinio se normalizan a rangos fisiológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de Estudio:

Cuasiexperimental (antes y después) (15).

Universo de trabajo:

Se estudiaron pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, que cumplieron con los siguientes requisitos: edad igual o mayor a 18 años, cualquier sexo, que cuenten con el diagnóstico clínico y bioquímico de hipotiroidismo primario.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de depresión mayor antes del hipotiroidismo, alcohólicos, pacientes que no se encuentren bioquímicamente eutiroides (perfil tiroideo normal) después de dos meses con levotiroxina, los que tengan muestras incompletas durante el hipotiroidismo o cuando estén eutiroides, pacientes con sustitución estrogénica y los que no deseen participar en el estudio. Se identifican como variables de confusión la obesidad del paciente y aquellos que estén tomando carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina al momento del estudio.

Descripción de las variables:

Variable independiente:

Pacientes con hipotiroidismo bioquímico (perfil tiroideo con $T4L \leq 0.7$ ng/dL y $TSH \geq 20$ μ U/mL).

Escala de medición.- cualitativa nominal (dicotómica).

Variable dependiente:

Cortisol en orina de 24 horas y cortisol matutino (8:00-9:00 a.m.) previa administración de un 1mg de dexametasona la noche anterior (23:00hrs) durante el hipotiroidismo y cuando estén eutiroides.

(cortisol en orina de 24 hrs \geq 100 μ g. y cortisol matutino \geq 50ng/dL).

Escala de medición.- cuantitativa continua.

Procedimiento:

Se recolectaron 2 muestras de orina de 24 horas en días consecutivos; se obtiene un promedio y se le administró una dosis de 1mg de dexametasona por vía oral la noche previa (23:00 hrs); se tomó una muestra de sangre de 3ml para medir cortisol matutino al día siguiente a las (8:00-9:00 hrs a.m.). Se repitieron las mediciones cuando los pacientes estuvieron bioquímicamente eutiroides.

Se analizan las muestras en el laboratorio de hormonas por radioinmuno-análisis (RIA's).

Análisis Estadístico:

Para el análisis descriptivo de las variables se utilizó tasas, medias, proporciones y desviación estándar. Para establecer diferencias al comparar los dos grupos formados de manera independiente se realizó una *t* de Student y un análisis de correlación (Pearson). Se consideró estadísticamente significativo si el valor de " $p \leq 0.05$ ".

Consideraciones Éticas:

Se solicitó autorización al paciente, para ingresar al estudio, firmando la carta de consentimiento informado. Es importante recalcar que la cantidad de sangre obtenida es de 3ml por lo que se encuentra dentro de lo permitido en la ley general de salud en el rubro de investigación en humanos. (*Ver apéndice N01*).

Resultados:

Se estudiaron un total de 21 pacientes entre enero y agosto del 2001. Se eliminó un paciente (n=18*), ya que durante las pruebas de escrutinio en el hipotiroidismo y el eutiroidismo bioquímico, presentó hipercortisolismo patológico por lo que se protocolizó para Cushing.

El análisis final incluyó 20 pacientes. Tres hombres (15%) y 17 mujeres (85%). Con una edad promedio de 51.9 ± 13.11 (\pm DE).

Las causas del hipotiroidismo primario son en 3 tiroiditis de Hashimoto y los 17 restantes post-I por Cáncer diferenciado de Tiroides.

El promedio de la TSH (durante el hipotiroidismo de 34.06 ± 6.62 Vs 0.92 ± 1.14 en el eutiroidismo). Y el promedio de T4L (0.29 ± 0.13 Vs 1.44 ± 0.44). (Tabla No1 y No2).

Una vez realizado las pruebas de escrutinio (cortisol sérico post 1mg de DXM y las 2 muestras de cortisol en orina de 24 horas). Se encontró: (Tabla No3).

La media durante el hipotiroidismo en el cortisol sérico fue 57.2 ± 14.7 Vs 10.1 ± 0.7 durante el eutiroidismo con una $p=0.005^{**}$ (estadísticamente significativo).

El promedio del cortisol urinario fue (31.5 ± 4.4 Vs 18.53 ± 1.9) ($p=0.009^{**}$).

La correlación entre TSH - Cortisol sérico ($r=0.45^{**}$) ($p=0.43^{**}$). Y entre TSH - Cortisol en orina de 24 horas ($r=0.52$) ($p=0.017^{**}$). (Tablas No4, No5 y Gráficas).

Tabla No1.- Características de la población:

N=21	Sexo	Edad	HIPOTIROIDISMO					EUTIROIDISMO				
			TSH	T4L	Cortisol Sérico	Cortisol Orina	Cortisol Orina	TSH	T4L	Cortisol Sérico	Cortisol Urinario	Cortisol Urinario
1	F	76	35	0.6	180	60	55	0.3	2	14	20	30
2	M	64	40	0.3	180	40	60	0.5	1.9	10	12	10
3	F	45	34.2	0.4	8	4	6	0.5	1	7	8	4
4	F	55	30	0.3	10	8	9	0.2	1.5	12	9	7
5	F	50	50	0.2	190	60	50	0.3	1	9	15	18
6	M	42	35	0.1	12	30	40	0.1	1.8	11	14	13
7	F	32	33	0.4	10	40	50	0.5	2	8	22	32
8**	F	60	20	0.2	60	28	21	2	0.9	5	20	5
9	F	37	34	0.1	7	30	50	1	1.4	10	23.4	35
10	M	56	36	0.2	30	30	40	0.2	1.5	2	9	10
11	F	45	40	0.3	10	18	25	0.3	1.6	12	34	23
12**	F	66	22	0.1	12	12	11	3	1	13	32	15
13	F	50	35	0.2	120	50	60	1.2	0.8	12	18	15
14	F	62	36	0.3	20	12	15	0.3	2	8	30	9.6
15	F	26	38	0.5	120	33	29	0.2	1.9	10	12	22
16	F	56	33	0.5	110	19	23	0.1	2	14	28	34
17	F	33	32	0.3	10	8	13	3	0.9	10	19	17
18*	M	49	35	0.2	190	70	20	1.5	1.2	10	310	270
19	F	62	40	0.3	20	40	50	0.3	1.2	10	11.2	6
20**	F	58	25	0.4	15	12	20	4	1.5	12	20	25
21	F	64	33	0.2	20	24	30	0.5	0.9	14	9	12

(*) Se eliminó para protocolo de Cushing.

(**) Tiroiditis de Hashimoto.

() Post I por Ca.

TSH ($\mu\text{g/dL}$).

T4L (ng/dL).

Cortisol Sérico post 1mg DXM (ng/dl).

Cortisol Urinario en 24 horas ($\mu\text{g/día}$).

Tabla No2. Estadística descriptiva:

	N=20
Edad	51.9±13.11
Género	M:3(15%)/F:17(85%)
Causa del Hipotiroidismo:	X
Tiroiditis Hashimoto	3(15%)
Post-Ipor Ca	17(85%)
TSH-Hipotiroidismo	34.06±6.62
T4L-Hipotiroidismo	0.29±0.13
TSH-Eutiroidismo	0.92±1.14
T4L-Eutiroidismo	1.44±0.44

Tabla No3.- Análisis Estadístico:

N=20	X-ES Hip.	X-ES Eut.	Sig(p)
Cortisol Sérico post-1mg DXM(ng/dl)	57.2±14.7	10.1±0.7	0.005**
Cortisol Urinario (mcg/d)	31.5±4.4	18.53±1.9	0.009**

(X)Promedio. (ES) Error Estándar. (**) Estadísticamente significativo.

Tabla No4.- Correlación entre supresión de cortisol sérico y la TSH-T4L durante el hipotiroidismo y el eutiroidismo:

N=20	r	r ²	p
TSH Hipo.	0.45**	0.2	0.043**
T4L Hipo.	0.34	0.11	0.13
TSH Eut.	0.094	0.0081	0.69
T4L Eut.	0.091	0.0082	0.7

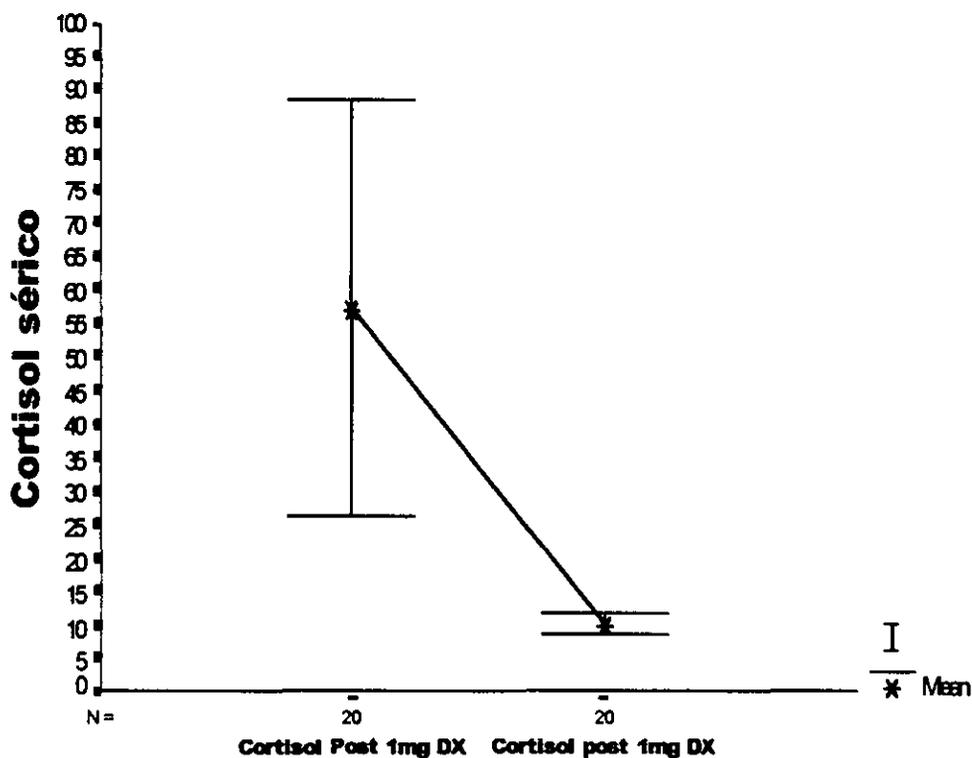
(**) Estadísticamente significativo.

Tabla No5.- Correlación entre el cortisol urinario y la TSH-T4L durante el hipotiroidismo y el eutiroidismo:

N=20	r	r ²	p
TSH-Hipo.	0.52**	0.27	0.017**
T4L-Hipo.	0.009	0.0008	0.96
TSH-Eut.	0.182	0.03	0.44
T4L-Eut.	0.216	0.04	0.36

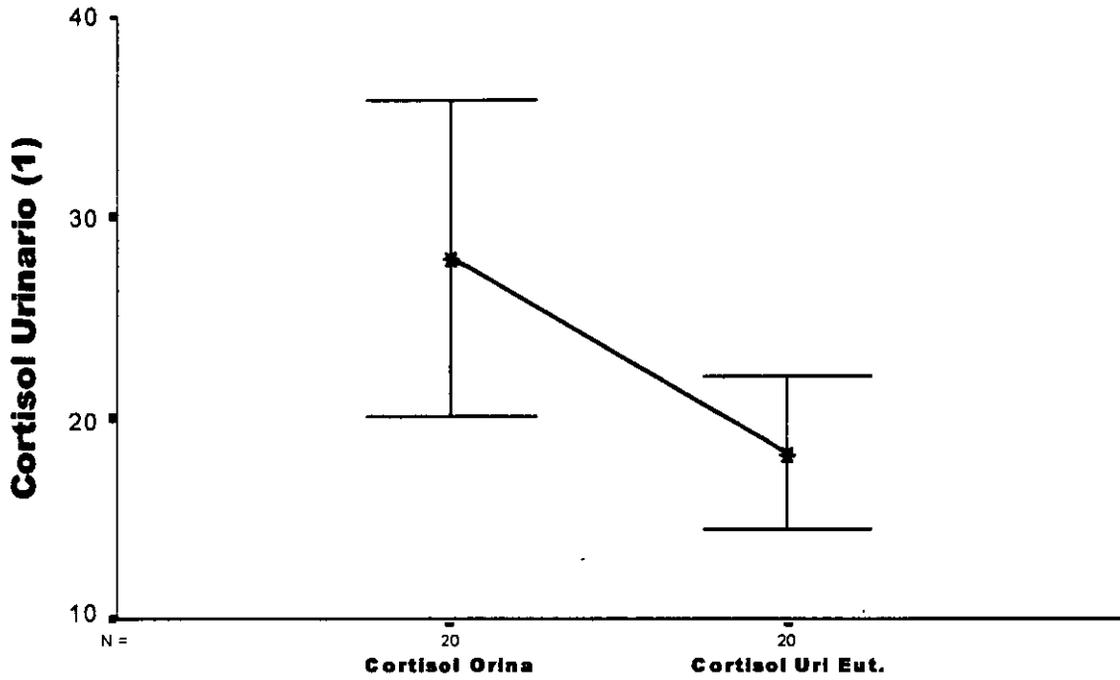
(**) Estadísticamente significativo.

Cortisol Sérico Hipotiroidismo y Eutiroidismo

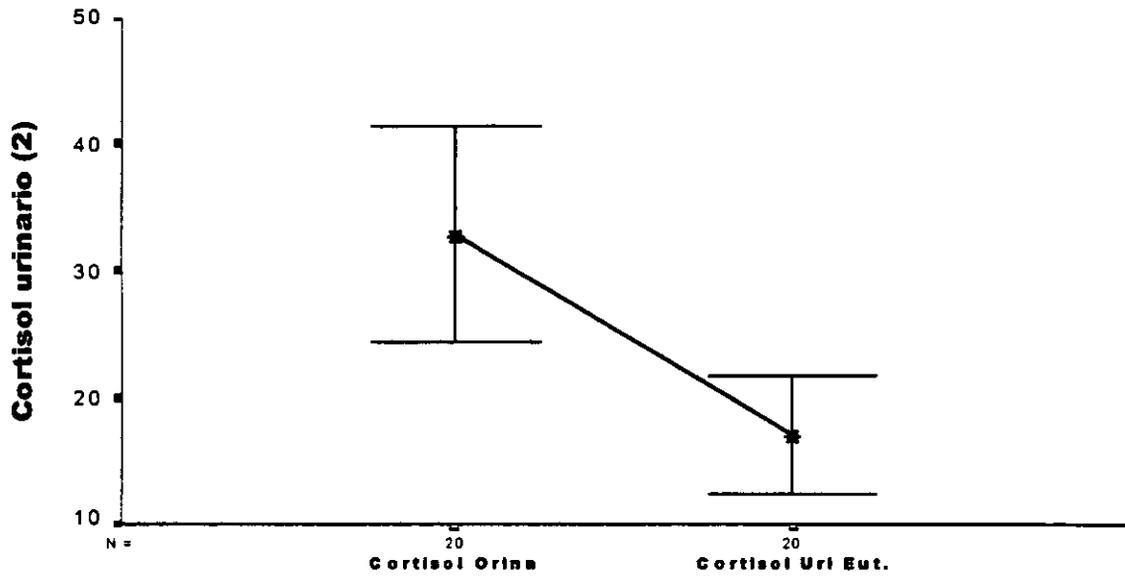


ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

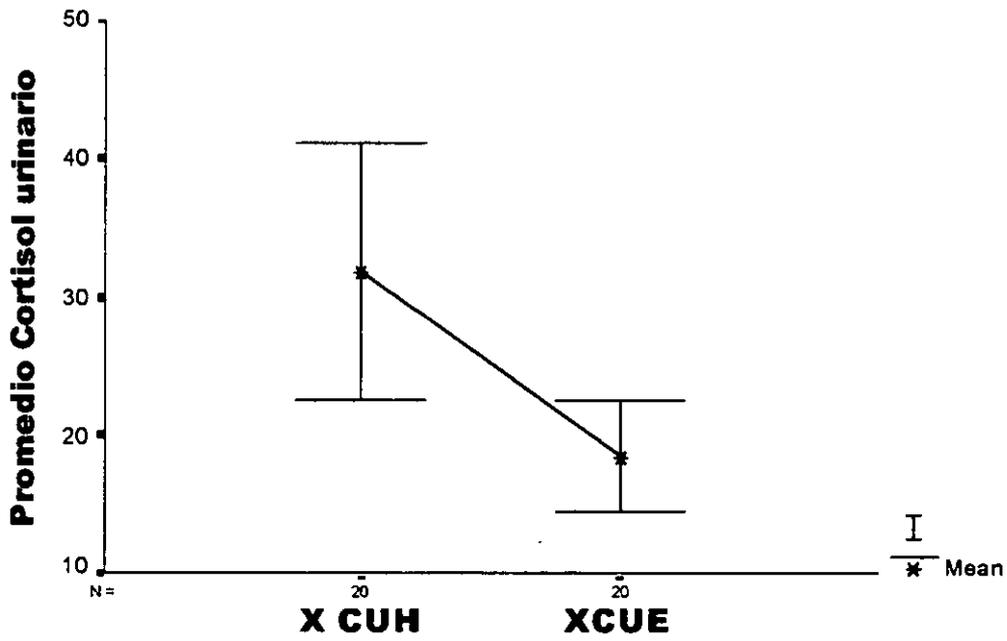
Cortisol Urinario (1) Hipotiroidismo y Eutiroidismo



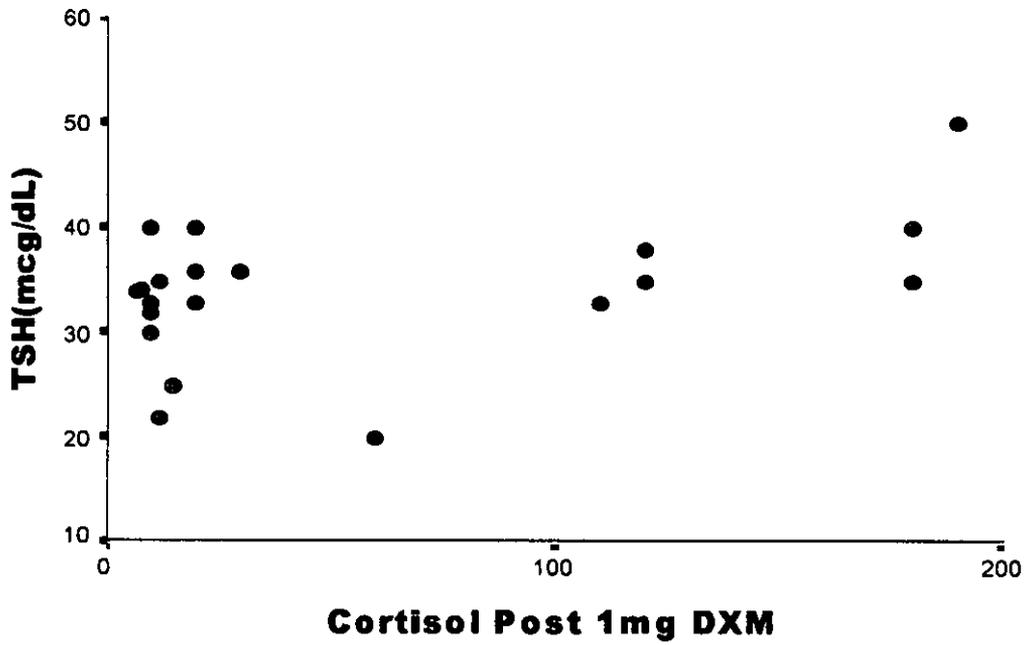
Cortisol Urinario (2) Hipotiroidismo y Eutiroidismo



**Promedio Cortisol urinario
Hipotiroidismo y Eutiroidismo**

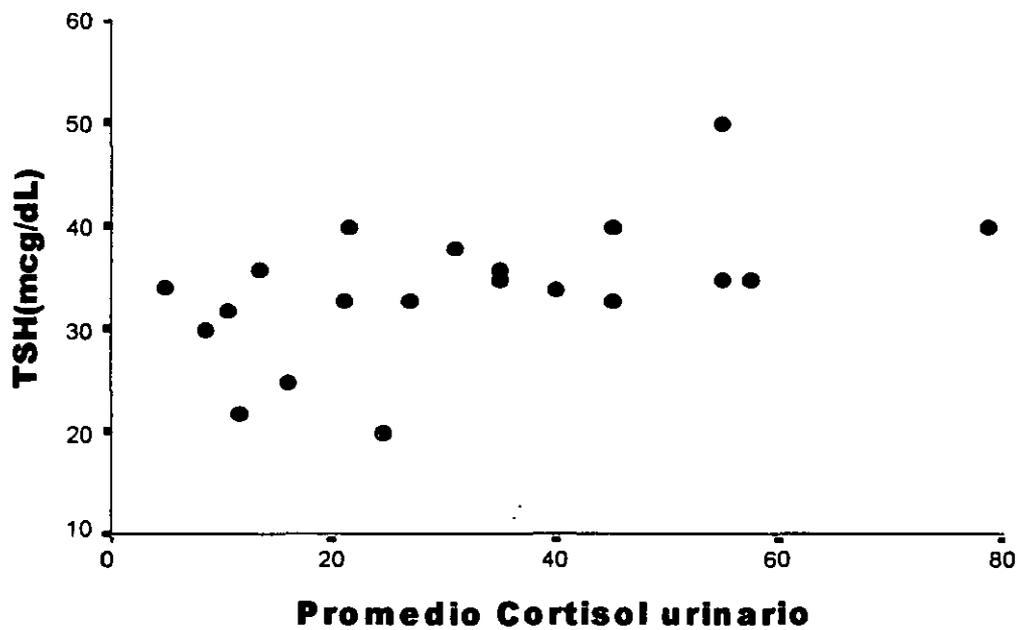


**Correlación entre TSH-Cortisol sérico
 $r=0.45^{**}$**



Correlación entre TSH-Cortisol Urinario

$r=0.52^{**}$



Conclusiones:

En nuestro estudio se encontró que en pacientes con hipotiroidismo primario, está incrementado el cortisol en orina de 24 hrs, y no hay supresión del cortisol matutino posterior a la administración de 1mg de dexametasona la noche anterior. Y se normalizan las pruebas de escrutinio a rangos fisiológicos cuando se normaliza la función tiroidea.

En relación ha este punto la explicación biológica es controversial: Sin embargo, el conocimiento actual de este punto es que los pacientes durante el hipotiroidismo tienen incrementada la vida media del cortisol libre plasmático y/o el cortisol no ejerce su acción de retroalimentación negativa a nivel hipotalámico (2,4).

En realidad desde nuestra perspectiva actual no podemos establecer , cuál es el efecto real del hipotiroidismo en esta situación ya que las pruebas de escrutinio durante el hipotiroidismo al administrar 1 mg de DXM muestran respuestas positivas y negativas. Esto dificulta la interpretación de los resultados pero, podría estar a favor de la segunda teoría donde el efecto de la DXM no suprime al cortisol sérico. Sin embargo, hay otro grupo de pacientes que durante el hipotiroidismo si suprime.

Consideramos que ante esta evidencia y por la falta de estudios previos en la demostración de este efecto, es un punto más de interés para considerar en el protocolo de estudio de hipercortisolismo endógeno no patológico. Además que después de dicha evidencia será pertinente realizar más estudios con un tamaño de muestra mayor y estratificar a los pacientes por variables clínicas que puedan influir en esta respuesta.

APENDICE No1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

TÍTULO:

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO COMO CAUSA DE HIPERCORTISOLISMO ENDÓGENO.

INVESTIGADORES:

Dr. Eduardo Brea Andrés
Residente de Endocrinología.

Dr. Moisés Mercado Atri
Investigador Asociado

OBJETIVO Y ANTECEDENTES:

El hipotiroidismo primario es causa de cortisol en orina alto y falta de supresión del cortisol matutino sérico previa administración de 1mg dexametasona. Y se normalizan a rangos fisiológicos cuando están eutiroideos.

El objetivo es medir el cortisol en orina de 24 horas y cortisol matutino previa administración de 1mg de DXM la noche anterior, cuando están hipotiroideos y en cuento se logre su sustitución bioquímica con levotiroxina.

PROCEDIMIENTOS:

Si consciente en participar sucederá lo siguiente:

- 1) Se me medirá el cortisol en orina de 24 horas de dos muestras de días alternos y se me tomarán 3ml de sangre para medir cortisol sérico matutino previa la toma de 1mg de dexametasona a las 23:00 hrs la noche anterior. Cuando esté hipotiroideo y se me repetirán las pruebas anteriores una vez que me encuentre eutiroideo.
- 2) Se me vigilara en forma independiente a mi tratamiento establecido por mi médico tratante, durante un periodo mayor a 3 meses.

BENEFICIOS:

Demostrar que los pacientes con hipotiroidismo primario sufren de hipercortisolemia por lo que se debe de considerar como diagnóstico diferencial del paciente con hipercortisolismo endógeno y ser una causa reversible con manejo apropiado con levotiroxina.

RIESGOS:

Ninguno identificado hasta el momento.

CONFIDENCIALIDAD:

Los resultados de las pruebas del estudio se analizarán por el investigador y lo que se obtenga se usará sólo para efectos del estudio.

DERECHO A REHUSAR O ABANDONAR:

Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar, tomar parte o abandonar en cualquier momento el protocolo sin afectar o poner en peligro mi atención futura.

CONSENTIMIENTO:

El investigador me ha explicado en forma clara y completa el estudio a realizar, por lo tanto, consiento en participar:

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Testigo: _____
firma

Testigo _____
firma

Fichas Bibliográficas:

- 1) Orth DN, Kovacs WJ. *The adrenal cortex*. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 9th edn. Philadelphia: W B Saunders, 1998: 517-664.
- 2) Braverman LE, Utiger RD. *The adrenal cortex in hypothyroidism*. In: *The Thyroid*, 7th edn. Lippincott-Raven, 1996: 736-745.
- 3) Smith AL, Funder JW. *Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system and peripheral tissues*. *Endocr Rev* 1988; 9: 159-79.
- 4) Mercado AM, Espinosa de los Monteros AL. *Síndrome de Cushing. Desafíos diagnósticos y terapéuticos*. *Gac Méd Méx* 2000; 136 (2): 123-136.
- 5) Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. *Cushing's syndrome*. *Lancet* 2001; 357: 783-91.
- 6) Samuels MH, Loriaux DL. *Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994; 23: 555-569.
- 7) Lacroix A, Bolte E. *Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion- a new cause of Cushing's syndrome*. *N Engl J Med* 1992; 327:974-980.
- 8) Rees LH, Besser GM, Jeffcoate WJ. *Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome*. *Lancet* 1977; 1:726-728.
- 9) Groote VD, Meinders AE. *On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome*. *Endocr Rev* 1996; 17:262-268.
- 10) Kapcala LP. *Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome mimicking Cushing's disease in a patient with an adrenal mass*. *Am J Med* 1987; 82: 849-856.
- 11) Dahia PLM, Grossman AB. *The molecular pathogenesis of corticotroph tumours*. *Endocr Rev* 1999; 20:136-155.

- 12) Newell-Price J, Grossman A. *Diagnosis and management of Cushing's syndrome*. Lancet 1999; 353: 2087-2088.
- 13) Newell-Price J, Trainer PJ, Besser GM. *The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing states*. Endocr Rev 1998; 19: 647-672.
- 14) Iranmanesh A, German L. *Dynamics of 24-Hour Endogenous Cortisol Secretion and Clearance in Primary Hypothyroidism Assessed before and after Partial Thyroid Hormone Replacement*. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 155-161.
- 15) Hulley SB, Cummings SR. *Diseños de Series Temporales*. In: *Diseño de la Investigación Clínica*, 3era Edición. Ediciones Doyma 1993: 135-138.
- 16) Melmed S. *Hypothalamic-pituitary*. In *The Pituitary*, First Edition. Blackwell Science 1995: 3-45.
- 17) Peterson RE. *The influence of the thyroid on adrenal cortical function* J Clin Invest 1958; 37:736-43.
- 18) Martin MM, Mintz DH, Tamagaki H. *Effect of altered thyroid function upon steroid circadian rhythms in man*. J Clin Endocrinol Metab 1963; 23:242-7.