



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ALTERACIONES PATOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS  
SALIVALES ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

OMAR ANTONIO SÁNCHEZ PÉREZ

TUTOR: M.C. C.D. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

ASESOR: Esp. RICARDO MÍCHIGAN ITO MEDINA

MÉXICO, Cd. Mx.

2016



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.



La tarea de agradecer es un trabajo enorme pues este ha sido un camino en el que no he estado solo.

Le agradezco a Dios la oportunidad de estar vivo.

Gracias a mis padres **Ezequiel e Imelda** por haberme forjado a través de la paciencia y el amor.

Gracias a mis hermanos: Fanny, Jesús y Rocío que han sido parte de este camino. Un esfuerzo en familia y apoyo incondicional por parte de ellos.

Gracias a la Universidad, que desde el primer día que ingresé a sus aulas me sentí parte de algo más grande que yo.

Les doy las gracias a todos mis maestros. Desde la educación básica hasta la universitaria. Ellos han sido ejemplo de vocación y pasión por la docencia.

Durante mi etapa universitaria han sido varios los maestros que han dejado huella en mí.

Gracias a la Mtra. Beatriz Aldape, al Esp. Ricardo Ito por su ayuda. Al M.C. Afranio Salazar por su buena guía y a la Dra. Luz del Carmen González por su dedicación y atenciones conmigo.

Gracias también al Esp. Ricardo Silva, ya que sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

A mis amigos gracias, que han sido compañeros en esta travesía, siendo parte también de mi formación. A Kevin, Manzo, Rolo, Daniel, Azael, Yasmin, Paola, Karla. Que no importando el tiempo que llevo de conocerlos, son parte también de este logro.

Sé que lo sacrificios no han sido en vano, que el tiempo invertido y la dedicación tienen resultados.



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>OBJETIVO</b> .....	8
<b>CAPÍTULO 1 GLÁNDULA TIROIDES</b> .....	9
1.1 Embriología. ....	9
1.2 Histología.....	11
1.3 Anatomía.....	12
1.3.1 Generalidades.....	12
1.3.2 Configuración externa.....	13
1.3.3 Variaciones anatómicas.....	13
1.3.4 Vascularización.....	14
1.3.5 Drenaje linfático.....	17
1.3.6 Inervación.....	18
1.3.7 Anatomía de superficie.....	18
1.4 Fisiología.....	19
1.4.1 Estructura química de las hormonas tiroideas.....	19
1.4.2 Metabolismo del Iodo.....	20
1.4.3 Bomba de yoduro: el simportador del yoduro de sodio (atrapamiento de yoduro) .....	21
1.4.4 Síntesis de la tiroglobulina.....	23
1.4.5 Oxidación de ion yoduro.....	24
1.4.6 Yodación de la tirosina y formación de las hormonas tiroideas: “organificación” de la tiroglobulina.....	24



---

1.4.7 Almacenamiento de la tiroglobulina.....	25
1.4.8 Liberación de tiroxina y triyodotironina del tiroides.....	26
1.4.9 Secreción diaria de tiroxina y de triyodotironina.....	27
1.4.10 Transporte de tiroxina y triyodotironina a los tejidos.....	27
1.4.11 La tiroxina y la triyodotironina se liberan lentamente a las células de los tejidos.....	27
1.4.12 Comienzo lento y acción prolongada de las hormonas tiroideas.....	28
1.5 Funciones de las hormonas tiroideas.....	28
1.5.1 Las hormonas tiroideas aumentan la trascricpción de una gran cantidad de genes.....	28
1.5.2 Las hormonas tiroideas activan receptores nucleares.....	29
1.5.3 Las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica celular.....	30
1.5.4 Las hormonas tiroideas incrementan el número y la actividad de las mitocondrias.....	31
1.5.5 Las hormonas tiroideas facilitan el transporte activo de iones a través de la membrana celular.....	31
1.5.6 Efecto de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento.....	31
1.5.7 Efectos de las hormonas tiroideas sobre mecanismo corporales específicos.....	32
1.5.8 Regulación de la secreción de hormonas tiroideas.....	37
1.6 Métodos de diagnóstico.....	41
1.6.1 Exploración física.....	41



---

1.6.2 Evaluación de análisis de laboratorio.....	42
1.6.3 Ecografía de tiroides.....	44
1.6.4 Captación de Iodo radioactivo y gammagrafía tiroidea.....	45
1.7 Iodo.....	46
1.8 Hipotiroidismo.....	48
1.8.1 Hipotiroidismo congénito.....	49
1.8.2 Hipotiroidismo autoinmunitario.....	51
<b>CAPÍTULO 2 GLÁNDULAS SALIVALES.....</b>	<b>56</b>
2.1 Embriología.....	56
2.2 Anatomía.....	58
2.2.1 Glándula parótida.....	58
2.2.2 Glándula submandibular.....	59
2.2.3 Glándula sublingual.....	60
2.3 Saliva.....	62
2.4 Inervación y control neuronal de la secreción salival.....	64
<b>CAPÍTULO 3 ALTERACIONES PATOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO.....</b>	<b>66</b>
3.1 Características odontológicas del hipotiroidismo infantil.....	66
3.2 Alteraciones glandulares asociadas a síndrome de Sjögren e hipotiroidismo autoinmunitario.....	67
3.3 Alteraciones glandulares asociadas a hipotiroidismo autoinmunitario.....	69
3.4 Gammagrafía salival.....	72
3.5 Mecanismos en la inhibición de la secreción salival.....	73



---

3.6 Manifestaciones glandulares.....	74
3.6.1 Hiposalivación y xerostomía.....	74
3.6.2 Sialadenosis.....	75
3.6.3 Neoplasias.....	76
3.7 Reporte de manifestaciones en glándulas salivales.....	77
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>82</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>84</b>



## INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones de las enfermedades sistémicas tienen alcance en todo el organismo. Aunque algunas no estén totalmente documentadas. El hipotiroidismo se define como la disminución en el funcionamiento de la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas tienen efecto en todo el organismo. Entonces es de esperar que las alteraciones hormonales influyan en la cavidad oral.

Las manifestaciones se presentan de acuerdo a la edad en que aparecen las alteraciones.

En el hipotiroidismo autoinmune. La tasa de prevalencia es mayor en mujeres a partir de la 5ª década de la vida.

Las glándulas salivales tienen alteraciones en el hipotiroidismo y desarrollan diferentes presentaciones.

No todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario pueden manifestar estas alteraciones.

La xerostomía, hiposalivación, sialoadenosis e incluso el dolor intermitente, son alteraciones patológicas asociadas a hipotiroidismo.

Los mecanismos biológicos que alteran el funcionamiento glandular aún no están bien definidos.

La gammagrafía salival, USG, TAC o incluso la biopsia son herramientas disponibles para poder identificar desordenes glandulares.



---

## OBJETIVO

Describir y analizar las alteraciones patológicas de las glándulas salivales asociadas a hipotiroidismo, con una revisión actualizada de la literatura y reportar una serie de casos.



## CAPÍTULO 1 GLÁNDULA TIROIDES

### 1.1 Embriología

La glándula tiroides es la primera glándula endócrina que se desarrolla en el embrión. Aparece alrededor de 24 días después de la fecundación a partir de un engrosamiento endodérmico medial en el suelo de la faringe primitiva que a continuación forma una pequeña evaginación, el primordio tiroideo. Cuando el embrión y la lengua crecen, la glándula tiroides en desarrollo desciende por el cuello, hasta ocupar una posición ventral al hueso hioides y a los cartílagos laríngeos en desarrollo.

Durante un corto tiempo, la glándula tiroides permanece unida a la lengua por un estrecho tubo, el conducto tirogloso. Al principio, el primordio tiroideo es hueco, pero pronto se convierte en una masa sólida de células y se divide en lóbulos derecho e izquierdo conectados por el istmo de la glándula tiroides, que se encuentra por delante del segundo y tercer anillos traqueales en desarrollo.

Hacia la séptima semana, la glándula tiroides tiene ya su forma definitiva y suele estar situada en su localización final en el cuello. En ese momento, y en condiciones normales, el conducto tirogloso ha degenerado y desaparecido. La abertura proximal del conducto persiste como una pequeña depresión en el dorso (superficie posterior) de la lengua, el llamado agujero ciego. En alrededor de 50% de las personas, la glándula tiroides tiene un lóbulo piramidal que se extiende en sentido craneal desde el istmo. El lóbulo piramidal se diferencia a partir del extremo distal del conducto tirogloso y se fija al hueso hioides mediante tejido fibroso o músculo liso, el músculo elevador de la glándula tiroides.<sup>1</sup>

El primordio central es fundamental para inducir y completar el desarrollo de los primordios laterales y en caso de no ocupar su sitio definitivo, no habrá

desarrollo ni diferenciación de los primordios laterales. La fusión de los tres primordios se completa al día 50.<sup>2</sup>

El primordio tiroideo consiste en una masa sólida de células endodérmicas. Más tarde, este agregado celular se divide en una red de cordones epiteliales a medida que es invadido por el mesénquima vascular que lo rodea. Hacia la décima semana, los cordones se han dividido en pequeños grupos de células. En cada uno de ellos aparece una luz alrededor de la cual se disponen las células formando una sola capa. Durante la semana 11 comienza a aparecer coloide en estas estructuras, los folículos tiroideos y a partir de ese momento puede demostrarse la acumulación de yodo y la síntesis de hormonas tiroideas. Hacia la semana 20, las concentraciones de tirotrópica y de tiroxina fetales empiezan a aumentar hasta alcanzar los valores del adulto en la semana 35.<sup>1</sup> Figura 1

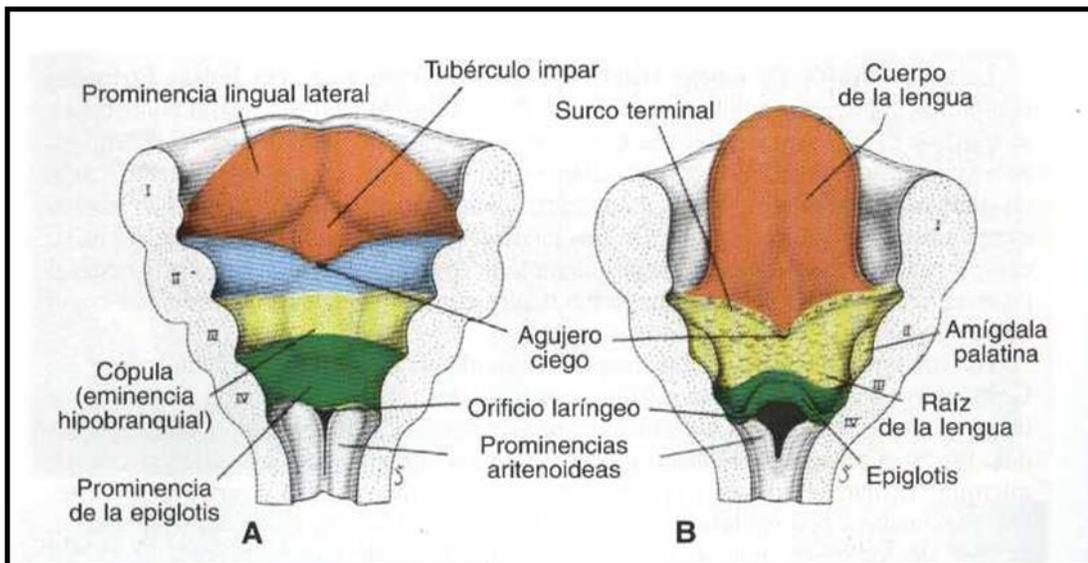


Figura 1 Descenso de la tiroides.<sup>3</sup>



## 1.2 Histología

Está integrada por miles de folículos tiroideos que son pequeñas esferas que miden en el hombre de 0,2 a 0,9 mm de diámetro. Los folículos están formados por epitelio simple y su cavidad contiene una sustancia gelatinosa llamada coloide.

En los cortes las células de los folículos varían de aplanadas a columnares y los folículos muestran diámetros muy variables.

La glándula está recubierta por una cápsula de tejido conjuntivo laxo de la que salen tabiques hacia el parénquima, los cuales se hacen gradualmente más delgados hasta llegar a los folículos, que están separados entre sí principalmente por fibras reticulares.

Es un órgano sumamente vascularizado por una extensa red de capilares sanguíneos y de vasos linfáticos que rodea a los folículos. Las células endoteliales de estos vasos están fenestradas.

Las células epiteliales de los folículos tiroideos se sustentan sobre una lámina basal y muestran todas las características de las células que simultáneamente sintetizan, secretan, absorben y digieren proteínas. Su porción basal es rica en retículo endoplasmático rugoso y contiene una cantidad moderada de mitocondrias. El núcleo es generalmente esférico y se sitúa en el centro de la célula. En la porción supranuclear hay una zona de Golgi y gránulos de secreción cuyo contenido es similar al coloide folicular. En esta región existen también lisosomas y algunas vacuolas generalmente grandes de contenido claro. La membrana de la región apical de las células contiene un número moderado de microvilli.

Otro tipo de célula, la célula parafolicular o célula C, se encuentra en la tiroides, formando parte del epitelio folicular, o bien agrupaciones aisladas entre los folículos tiroideos. Poseen una pequeña cantidad de retículo

endoplasmático rugoso, mitocondrias alargadas y un complejo de Golgi grande. La característica más notable de estas células es la presencia de numerosos gránulos que miden 110-180 nm de diámetro. Estos gránulos contienen una hormona llamada calcitonina, sintetizada por estas células y cuyo efecto principal es disminuir la concentración plasmática de calcio por medio de una inhibición de la reabsorción ósea. La secreción de calcitonina se activa al aumentar la concentración plasmática de calcio.<sup>4</sup> Figura 2

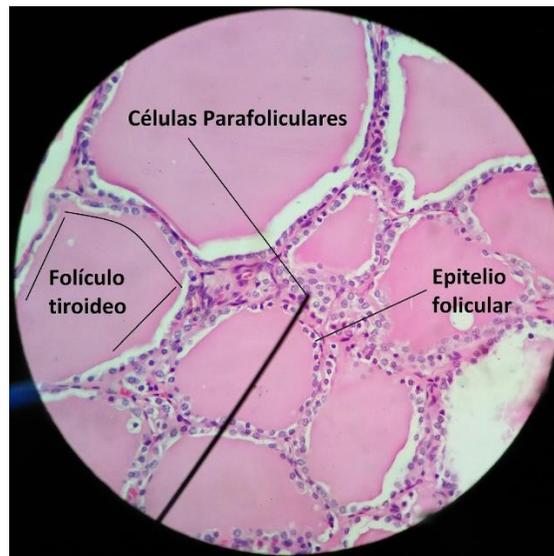


Figura 2 Células tiroideas.<sup>5</sup>

### 1.3 Anatomía

#### 1.3.1 Generalidades

Es una glándula impar, casi simétrica, situada adelante y a los lados de la laringe y de la tráquea. Está ubicada en la parte media del tercio inferior del cuello. Por su concavidad posterior, rodea el eje visceral aerodigestivo.<sup>4, 6</sup>

Al nacimiento pesa 1-3 gramos y en el adulto pesa 20 g.

### 1.3.2 Configuración externa

La glándula tiroidea está constituida por dos lóbulos reunidos por un istmo transversal. El conjunto tiene la forma de una H.

- Lóbulos tiroideos

Se distinguen dos, derecho e izquierdo. Su parte inferior es más gruesa que la parte superior, que se adelgaza hacia arriba hasta terminar en un vértice.

- Istmo

Reúne los dos lóbulos con los cuales se continúa sin límite preciso.

La cara anterior es convexa.

La cara posterior cóncava, abraza los dos primeros cartílagos traqueales.

Borde inferior corto y cóncavo abajo, está a veces desarrollado en un lóbulo tiroideo medio.

Borde superior responde al cartílago cricoideo, cóncavo arriba; de su parte media o de la izquierda se destaca el lóbulo piramidal [pirámide de Lalouette], prolongamiento aplanado, alargado cuyo vértice afinado alcanza el borde superior del cartílago tiroideo y llega al hueso hioides desde donde está prolongado por un “ligamento” suspensor, vestigios del *tractus thyreoglossus*.<sup>8</sup>

### 1.3.3 Variaciones anatómicas

La glándula tiroidea evoluciona con la edad; es relativamente voluminosa en el niño. En la mujer aumenta durante las menstruaciones y en el embarazo. El istmo a veces está ausente; se puede hipertrofiar en un verdadero lóbulo medio, reducirse de volumen o faltar; el lóbulo piramidal [pirámide de Lalouette] falta a veces; remplazado por un cordón fibroso, representa la parte inferior del conducto tirogloso que reúne, en el embrión, la base de la

lengua al esbozo tiroideo mediano. Existen, por último, glándulas tiroideas accesorias aisladas, pero de la misma estructura que la glándula tiroidea. Se las encuentra en la región hioidea, en la abertura superior del tórax o dentro de él.<sup>6,9</sup> Figura 3

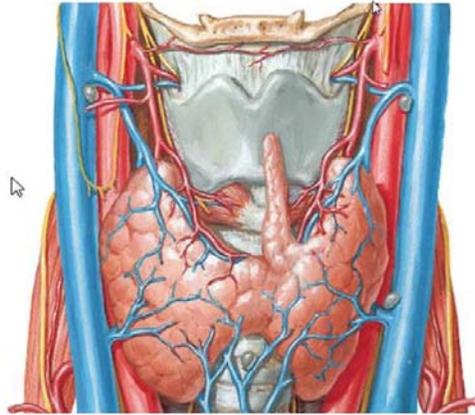


Figura 3 Anatomía de la glándula tiroides.<sup>10</sup>

### 1.3.4 Vascularización

- Arterias

Se describen cuatro arterias, dos a cada lado, arterias tiroideas superior e inferior. La arteria tiroidea media [de Neubauer] de origen variable es inconstante.

- Arteria tiroidea superior

Es la primera colateral de la arteria carótida externa. Se dirige primero en sentido medial, por debajo del cuerno mayor del hioides, luego se dirige abajo en dirección al polo superior de la glándula tiroidea donde termina. Medialmente se aplica sobre la membrana tirohioidea. Es seguida por una vena satélite voluminosa.

- Arteria tiroidea inferior

Se origina del segmento preescalénico de la arteria subclavia a nivel del tronco tirocervical (tirobicerviciocapular). En su trayecto presenta tres segmentos: vertical, transversal y terminal.

Segmento vertical está situado medialmente al músculo escaleno anterior, lateralmente a la arteria vertebral y por detrás de la vena yugular interna.

Segmento transversal, es el segundo segmento, comienza a la altura del tubérculo carotideo de la 6ª vértebra cervical [tubérculo de Chassaignac]; aquí la arteria se inclina medialmente, pasa delante de la arteria vertebral y cruza la cara posterior del eje yugulo carotideo.

En contacto del plano prevertebral, la arteria cruza el tronco simpático cervical, en general a través de un ojal (asa de Drobnik).

Segmento terminal es el tercero y se dirige en sentido anterior y medial, para alcanzar la glándula tiroidea por su cara posterior, en la unión de su tercio inferior con sus dos tercios superiores; cruza el borde correspondiente del esófago.

- Ramas terminales

En número de tres, se separan a distancia de la glándula.

La rama inferior se dirige hacia arriba, medialmente, hacia el borde inferior del istmo, donde se anastomosa con su homóloga opuesta: arco comunicante infraístmico.

La rama posterior asciende atrás y vasculariza las glándulas paratiroides inferiores. Se anastomosa con su homóloga superior; anastomosis longitudinal posterior.

La rama profunda es medial y posterior, da también ramas a la tráquea, al esófago y a la laringe.<sup>6</sup>



- Arteria tiroidea ima [arteria media de Nebauer]

Puede originarse del arco de la aorta o del tronco braquiocefálico. Se dirige hacia arriba, anterior a la tráquea, y llega al borde inferior del istmo donde refuerza el arco infraístmico.

- Anastomosis arteriales

Las anastomosis infratiroideas, muy ricas, reúnen las arterias del mismo lado: anastomosis longitudinales y las arterias del lado opuesto: anastomosis transversales.

El sistema arterial tiroideo puede adquirir grandes proporciones en el curso de las hipertrofias patológicas.

- Venas

A partir de los espacios interlobulares de la glándula se forman venas superficiales subscapulares voluminosas. Estas venas son drenadas por cuatro corrientes: superior, inferior, lateral media, e ístmicas o medianas.

- Vena tiroidea superior

Está constituida en el polo superior del lóbulo lateral a partir de sus venas y del arco venoso supraístmico. Sigue el trayecto de la arteria homónima y termina en el tronco venoso tiringuofacial, más rara vez en forma directa a la yugular interna.

- Vena tiroidea inferior

Es constante. Se constituye en el polo inferior de cada lóbulo tiroideo, debajo de la arteria homónima, a partir de las venas del lóbulo y de una comunicante infraístmica. Se dirige transversalmente hacia abajo y termina en la vena yugular interna pasando delante de la arteria carótida común.<sup>6</sup>



- Vena tiroidea lateral medial

Es inconstante, emerge de la parte lateral y medial del lóbulo y se dirige lateralmente hacia la vena yugular interna donde termina.

- Venas tiroideas medianas

Son venas inferiores, reunidas en el borde inferior del istmo, en número de dos o tres, anastomosadas en plexos en su origen. Descienden verticalmente y se drena en la vena (tronco venoso) braquiocefálica izquierda.

Se subraya que esas venas, salvo la vena tiroidea superior, no siguen el trayecto de las arterias. Están situadas en un plano más anterior. Su volumen aumenta en las hipertrofias tiroideas simples: bocio, o tóxicas: hipertiroidismo. No debe olvidarse que esas venas conducen las hormonas tiroideas a la circulación general.

### **1.3.5 Drenaje linfático**

Originados en la intimidad de la glándula, forman un plexo subescapular. De allí los colectores eferentes son medianos y laterales.

- Linfáticos medianos

Colectores superiores. Se dirigen al borde superior del istmo y de este punto al linfonodo prelaríngeo.

Colectores inferiores. Originados del borde inferior del istmo, siguen a las venas medias para alcanzar los linfonodos intratorácicos, linfonodos pretraqueales que sirven de estación hacia linfonodos situados más abajo, ya sea en la región de la vena cava superior o en los nodos laríngeos recurrenciales.

- Linfáticos laterales

Emergen en toda la extensión de los lóbulos laterales. Alcanzan los nodos de la cadena yugular, desde la región de la bifurcación carotidea por arriba, al ángulo [confluencia] yugulosubclavio por abajo. Siguen las venas y pasan delante de la arteria carótida común [primitiva], formando una lámina vasculolinfática delante de esta arteria.

### 1.3.6 Inervación

Se originan del simpático, ganglio cervical, nervios cardiacos, o del vago por el laríngeo superior o por el laríngeo recurrente. No siguen el trayecto de las arterias y las alcanzan solamente en la vecindad inmediata de la glándula: se puede así distinguir un pedículo superior y un pedículo inferior donde las fibras simpáticas y parasimpáticas están mezcladas.

### 1.3.7 Anatomía de superficie

El área tiroidea media está limitada por los relieves visibles y palpables de la laringe arriba, del esternón abajo, del borde anterior de los esternocleidomastoideos lateralmente. En este espacio la glándula normal no es palpable. Es lo bastante superficial para que su hipertrofia modifique la forma del cuello y se la pueda palpar. La naturaleza tiroidea de las neoformaciones desarrolladas aquí se traduce por su solidaridad con el eje aéreo, movilidad vertical con los movimientos de deglución.<sup>8</sup>



## 1.4 Fisiología

La glándula tiroides es el órgano endocrino más grande en el cuerpo humano. Secreta las hormonas tiroideas, principalmente la 3, 5, 3',5'-I-tetrayodotironina ( $T_4$ ), y en menor cantidad la 3, 5, 3'-I-triyodotironina ( $T_3$ ). Las hormonas tiroideas promueven el crecimiento y desarrollo además de regular varias funciones homeostáticas, entre ellas la producción de calor y energía. La tiroides tiene además las células C (claras o parafoliculares) que secretan calcitonina, hormona importante en la homeostasis del calcio.<sup>13</sup>

### 1.4.1 Estructura química de las hormonas tiroideas

La estructura química de las hormonas tiroideas se muestra como dos anillos bencénicos unidos por un puente de oxígeno, uno de los cuales tienen una cadena de alanina (anillo interno alfa) y otro un grupo fenilo (anillo externo fenólico  $\beta$ ). Esta estructura es producto del acoplamiento entre dos moléculas del aminoácido aromático tirosina. La 3, 5, 3',5' tetrayodotironina o tiroxina  $T_4$ , tiene dos átomos de yodo en cada anillo.

La 3, 5, 3' triyodotironina o  $T_3$  tiene un átomo de yodo en el anillo fenólico externo  $\beta$  y dos átomos de yodo en el anillo interno  $\alpha$ .

La mayor cantidad de  $T_3$  se produce por pérdida de un átomo de yodo del anillo fenólico de la  $T_4$ . Si la pérdida de un átomo de yodo ocurre en el anillo interno, se forma la 3,3', 5' triyodotironina inversa (reversa), la cual no tiene efectos fisiológicos.<sup>11</sup> Figura 4

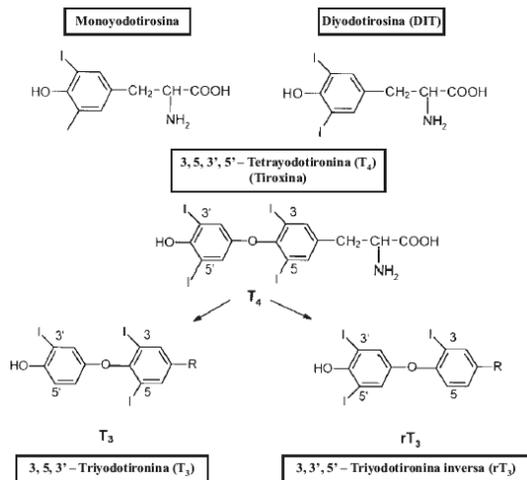


Figura 4 Estructura química de las hormonas tiroideas.<sup>12</sup>

## 1.4.2 Metabolismo del Iodo

El Iodo es una materia prima esencial para la síntesis de hormona tiroidea. El Iodo ingerido es convertido en yoduro I<sup>-1</sup> y es absorbido. La ingesta mínima diaria de I que mantiene la función tiroidea normal es de 150 µg en los adultos, aunque en EU la ingesta diaria promedio es cercana a 500 µg. La concentración plasmática normal de I<sup>-</sup> es cercana a 0.3 µg/dL y el I<sup>-</sup> se distribuye en un “espacio” de unos 25 L (35% del peso corporal). Los principales órganos que captan el I son la tiroides, que lo utiliza para la síntesis de hormonas tiroideas; y los riñones, que lo excretan en la orina. Diariamente entran alrededor de 120 µg de I a la tiroides, cuando el ritmo de producción y secreción hormonal es normal. La tiroides secreta 80 µg de I cada día en la T<sub>3</sub> y en la T<sub>4</sub>. Todos los días difunden 40 µg de I al líquido extracelular (LEC). Las hormonas tiroideas secretadas se metabolizan en el hígado y otros tejidos, con lo cual se liberan diariamente 60 µg de I al LEC. Algunos derivados de las hormonas tiroideas se excretan en la bilis, y parte del I que contiene es reabsorbido por la circulación entero hepática, pero existe una pérdida neta de I en las heces, que se aproxima a 20 µg/día. Por



tanto, la cantidad total de I que entra al LEC es de  $500 + 40 + 60$ , que da un total de  $600 \mu\text{g}/\text{día}$ ; 20% de esta cantidad entra a la tiroides, mientras que el restante 80% se excreta en la orina.<sup>8</sup>

### **1.4.3 Bomba de yoduro: el simportador del yoduro de sodio (atrapamiento de yoduro)**

La primera etapa de la formación de las hormonas tiroideas, consiste en el transporte de los yoduros desde la sangre hasta las células y los folículos de la glándula tiroides. La membrana basal de estas células posee la capacidad específica de bombear de forma activa del yoduro al interior celular.<sup>13</sup>

Las membranas celulares tiroideas adyacentes a los capilares contienen un simportador, o bomba de I, que transporta  $\text{Na}^+$  y I<sup>-</sup> al interior de las células contra un gradiente electroquímico para el I<sup>-</sup>. Este simportador de  $\text{Na}^+$  y I<sup>-</sup> (NIS) es capaz de producir concentraciones intracelulares de I que son de 20 a 40 veces mayores que la concentración plasmática. El proceso implicado es el transporte activo secundario, y la energía proporcionada por el transporte de  $\text{Na}^+$  hacia el exterior de las células mediante la ATP-asa de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . El I se mueve por difusión, tal vez por un canal de I hasta el coloide. La proteína NIS tiene 12 regiones transmembrana y sus terminaciones amino y carboxilo están dentro de la célula.<sup>8,9</sup>

Las glándulas salivales, la mucosa gástrica, la placenta, el cuerpo ciliar del ojo, el plexo coroideo y las glándulas mamarias también tienen la NIS y transportan I contra un gradiente de concentración, pero su captación no se modifica por la TSH. Las glándulas mamarias también captan el I; la diyodotirosina se forma en el tejido mamario, pero no la  $\text{T}_3$  ni la  $\text{T}_4$ . No se conoce el significado fisiológico de todos estos mecanismos concentradores de I diferentes de la tiroides.<sup>8,9</sup>

La TSH estimula la actividad del NIS. El yoduro abandona la célula folicular y entra al lumen folicular por la membrana apical, a través de un transportador de aniones que se llama pendrina. La proteína mencionada fue identificada originalmente como el producto del gen que ocasiona el síndrome de Pendred, y en él los pacientes manifiestan disfunción tiroidea y sordera. La pendrina (SLC26A4), es un miembro de la gran familia de cambiadores aniónicos SLC26.

La célula tiroidea no diferencia el Iodo natural  $I_{127}$  de sus isótopos radioactivos  $I_{131}$  y  $I_{125}$ , por lo que éstos se emplean para explorar la actividad funcional de la glándula y la posible presencia de metástasis de tumores tiroideos. También se utilizan dosis elevadas de  $I_{131}$  para destruir tejido tiroideo hiperfuncionante o metástasis de tumores tiroideos de manera terapéutica.<sup>11</sup> Figura 5

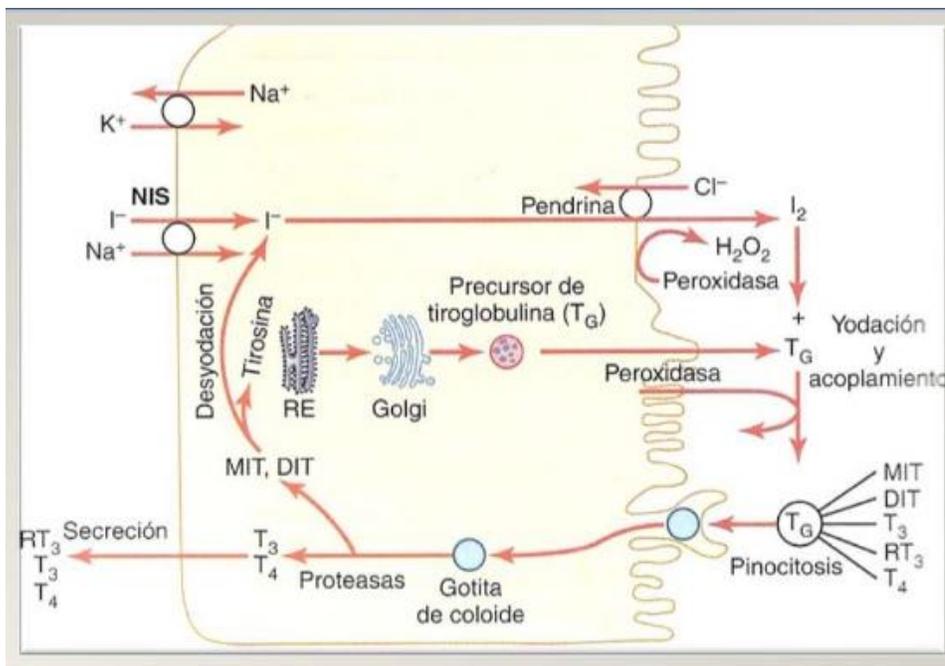


Figura 5 Bomba de yoduro: el simportador del yoduro de sodio (atrapamiento de yoduro).<sup>14</sup>



#### 1.4.4 Síntesis de la tiroglobulina

La tiroglobulina es una glucoproteína de peso molecular de 660 kDa. La transcripción del gen de la tiroglobulina se debe a la presencia de los factores de transcripción TTF-1, TTF-2 y Pax 8. Tras la transcripción y el procesamiento del mRNA de la tiroglobulina, éste último traduce los ribosomas en el RER (retículo endoplasmático rugoso). La cadena polipeptídica de la tiroglobulina es expulsada al lumen del REL (retículo endoplasmático liso). Durante su paso por el aparato de Golgi se glucosila, llegando a ser su contenido en azúcares 10% de su peso total. Las moléculas de tiroglobulinas glucosiladas se empaquetan en vesículas excitocíticas. Esas vesículas se funden con la membrana apical que bordea el lumen folicular, y liberan su contenido al mismo. La síntesis de la tiroglobulina y su exocitosis al lumen folicular están bajo control principal de la TSH. Cada molécula de tiroglobulina contiene sólo 100 radicales de tirosilos y de éstos, menos de 20 sufren yodación.<sup>11</sup>



### **1.4.5 Oxidación de ion yoduro**

El primer paso crítico para la formación de las hormonas tiroideas consiste en la conversión de los iones yoduro en una forma oxidada del Iodo, bien en yodo nascente ( $I_0$ ), bien en  $I_3^-$ , que luego puede combinarse directamente con aminoácido tirosina. La oxidación de yodo depende de la enzima Peroxidasa y su Peróxido de Hidrógeno acompañante, que constituyen un potente sistema capaz de oxidar los yoduros. La peroxidasa se encuentra en la membrana apical de la célula o unida a ella, proporcionando así el Iodo oxidado justo en el lugar de la célula donde la molécula de tiroglobulina abandona el aparato de Golgi y atraviesa la membrana celular hasta el coloide almacenado en la glándula tiroides. Cuando el sistema de la peroxidasa se bloquea o en los casos de ausencia congénita, la velocidad de hormonas tiroideas disminuye hasta cero.<sup>13</sup>

### **1.4.6 Yodación de la tirosina y formación de las hormonas tiroideas: “organificación” de la tiroglobulina**

La unión del yodo a la molécula de tiroglobulina recibe el nombre de organificación de la tiroglobulina. El Iodo oxidado, incluso en su forma molecular, se une directamente, aunque con lentitud, al aminoácido tirosina. No obstante, en las células tiroideas el yodo oxidado se asocia a la enzima tiroidea peroxidasa, que hace que el proceso tenga lugar en segundos o minutos. Por consiguiente, a medida que la tiroglobulina se libera del aparato de Golgi se secreta al folículo a través de la membrana apical de la célula, el yodo se fija alrededor de la sexta parte de las tirosinas contenidas en la molécula de tiroglobulina.

La tirosina se yoda primero a monoyodotirosina y después a diyodotirosina. A continuación, en los siguientes minutos, horas o incluso días, números crecientes de residuos de yodotirosina se acoplan entre sí.



El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula tiroxina ( $T_4$ ), que se forma cuando se unen dos moléculas de diyodotironina; la tirosina forma parte aún de la molécula de tiroglobulina. En otras ocasiones, una molécula de monoyodotirosina se une con una de diyodotirosina para formar triyodotirosina ( $T_3$ ), que representa alrededor de la quinceava parte del total final de hormonas. Se forman pequeñas cantidades de  $T_3$  inversa ( $RT_3$ ) mediante acoplamiento de diyodotirosina con monoyodotirosina, aunque la  $RT_3$  no parece tener importancia funcional en los seres humanos.<sup>13</sup>

#### **1.4.7 Almacenamiento de la tiroglobulina**

La glándula tiroides es la única glándula endocrina que posee la capacidad de almacenar grandes cantidades de hormona. Una vez finalizada la síntesis de las hormonas tiroideas, cada molécula de tiroglobulina contiene hasta 30 moléculas de tiroxina y algunas de triyodotironina. De esta forma, los folículos pueden almacenar una cantidad de hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades normales del organismo durante dos o tres meses. Por consiguiente, cuando cesa la síntesis de hormona tiroidea, los efectos fisiológicos de la deficiencia tardan varios meses en aparecer.<sup>13</sup>

#### **1.4.8 Liberación de tiroxina y triyodotironina del tiroides**

La tiroglobulina no se libera a la sangre circulante en cantidades medibles, sino que es preciso, en primer lugar, que la tiroxina y triyodotironina se escindan de la molécula de tiroglobulina; a continuación, ambas se secretan en forma libre. Ese proceso tiene lugar por el siguiente mecanismo:

- La superficie apical de las células tiroideas emite extensiones en forma de pseudópodos que rodean a pequeñas porciones del coloide,

constituyendo vesículas de pinocitos, que alcanzan la punta de la célula tiroidea.

- A continuación, los lisosomas del citoplasma celular se funden de inmediato con estas vesículas y forman otras vesículas digestivas que contienen enzimas procedentes de los lisosomas mezclados con el coloide.
- Varias enzimas proteinasas digieren las moléculas de tiroglobulina y liberan la tiroxina y la triyodotironina.
- Esas difunden entonces a través de la base de la célula tiroidea, hacia los capilares circundantes, y de este modo pasan a la sangre.

Alrededor de las tres cuartas partes de la tirosina yodada en la tiroglobulina nunca se convierten en hormona tiroidea, sino que permanecen como monoyodotirosina y diyodotirosina. Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina que da lugar a la liberación de tiroxina y triyodotironina, estas tiroxinas yodadas también se liberan de las moléculas de tiroglobulina. Sin embargo, no se secretan hacia la sangre, sino que el yodo que contiene se separa por acción de una enzima desyodasa, que recupera todo este yodo para que la glándula lo recicle y forme nuevas hormonas tiroideas. En la ausencia congénita de esta enzima desyodasa, muchos de los afectados sufren un déficit de yodo que se debe al fracaso de este proceso de reciclaje.<sup>13</sup>

#### **1.4.9 Secreción diaria de tiroxina y de triyodotironina**

En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por la glándula tiroidea corresponde a tiroxina y solo el 7% es triyodotironina. No obstante, en los días siguientes, la mitad de la tiroxina se desyoda con lentitud y forma más triyodotironina. Por consiguiente, la hormona liberada en última instancia a los tejidos y empleada por ellos es sobre todo la



triyodotironina y, en concreto, se generan unos 35  $\mu\text{g}$  de triyodotironina diarios.

#### **1.4.10 Transporte de tiroxina y triyodotironina a los tejidos**

La tiroxina y la triyodotironina están unidas a proteínas plasmáticas. Cuando acceden a la sangre, más del 99% de la tiroxina y la triyodotironina se combinan de inmediato con diversas proteínas plasmáticas, todas ellas sintetizadas por el hígado. Estas proteínas son, ante todo, la globulina fijadora de la tiroxina, y en menor medida, la prealbúmina y la albúmina fijadora de la tiroxina.<sup>13</sup>

#### **1.4.11 La tiroxina y la triyodotironina se liberan lentamente a las células de los tejidos**

Debido a la gran afinidad de las proteínas de unión plasmática por las hormonas tiroideas, estas sustancias en concreto la tiroxina, se liberan con lentitud a las células de los tejidos. La mitad de la tiroxina presente en la sangre se libera a las células de los tejidos cada 6 días aproximadamente, mientras que la mitad de la triyodotironina, dada su menor afinidad, tarda un día en llegar las células.

Al entrar en las células, la tiroxina y la triyodotironina se unen de nuevo a las proteínas intracelulares, aunque la tiroxina lo hace con mayor fuerza que la triyodotironina. Por consiguiente, vuelven a almacenarse, aunque esta vez en las propias células diana, y se utilizan con lentitud a lo largo de periodos de días o semanas.<sup>13</sup>



### **1.4.12 Comienzo lento y acción prolongada de las hormonas tiroideas**

Cuando se inyecta una cantidad elevada de tiroxina a una persona, no se percibe ningún efecto sobre el metabolismo durante 2 ó 3 días, lo que demuestra la existencia de un periodo prolongado de latencia que precede a la actividad de la tiroxina. Cuando esta actividad comienza, luego aumenta de forma progresiva y alcanza su máximo valor en 10-12 días, para descender después, con una semivida de unos 15 días. Parte de la actividad persiste entre 6 semanas y 2 meses.

Las acciones de la triyodotironina tiene lugar con una rapidez hasta cuatro veces mayor que las de la tiroxina; el periodo de latencia se acorta hasta 6-12 h y la actividad celular máxima se alcanza en 2 ó 3 días.

Es probable que gran parte de la latencia y el período prolongado de su acción de estas hormonas obedezca a su unión con las proteínas del plasma y de las células de los tejidos y a su lenta liberación.<sup>13</sup>

## **1.5 Funciones de las hormonas tiroideas**

### **1.5.1 Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción de una gran cantidad de genes.**

El efecto general de las hormonas tiroideas consiste en la activación de la transcripción nuclear de un gran número de genes. Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetiza una elevada proporción de enzimas proteicas, proteínas estructurales, proteínas transportadoras y otras sustancias. El resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo.

Casi toda la tiroxina secretada por la tiroides se convierte en triyodotironina. Antes de actuar sobre los genes e incrementar la transcripción genética, gran



parte de la tiroxina liberada pierde un yoduro y se forma triyodotironina. Los receptores intracelulares de hormona tiroidea poseen una gran afinidad por la triyodotironina. Por consiguiente, alrededor del 90% de las moléculas de hormona tiroidea que se unen a los receptores es triyodotironina.<sup>13</sup>

### **1.5.2 Las hormonas tiroideas activan receptores nucleares**

Los receptores de hormona tiroidea se encuentran unidos a las cadenas genéticas de ADN o junto a ellas. El receptor suele formar un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR) en los elementos específicos de respuesta a la hormona tiroidea del ADN. Al unirse a esta hormona, los receptores se activan e inician el proceso de transcripción. A continuación, se forma una cantidad elevada de ARN mensajero de distintos tipos, seguido en unos minutos u horas de la traducción de ARN en los ribosomas citoplasmáticos, para formar cientos de proteínas intracelulares nuevas. No obstante, no todas las proteínas aumentan en un porcentaje similar; algunas lo hacen solo en escasa medida y otras llegan a incrementarse hasta seis veces. Se cree que casi todas las acciones de la hormona tiroidea son consecuencia de las funciones enzimáticas y de otros tipos de acciones de estas nuevas proteínas.

Las hormonas tiroideas parecen tener también efectos celulares no genómicos que son independientes de sus efectos en la transcripción génica. Por ejemplo, algunos efectos de las hormonas tiroideas tienen lugar en cuestión de minutos, con demasiada rapidez para poder explicarse por los cambios en la síntesis proteíca, y no se ven afectados por inhibidores de transcripción y traducción génica. Estas acciones se han descrito en varios tejidos, entre ellos el cardíaco y el hipofisiario, así como en el tejido adiposo. Los sitios de acción de la hormona tiroidea no genómica parecen ser la membrana plasmática, el citoplasma y tal vez algunos orgánulos celulares



como las mitocondrias. Algunas de las acciones no genómicas de la hormona tiroidea son la regulación de los canales iónicos y la fosforilación oxidativa y aparentemente implican la activación de mensajeros secundarios intracelulares como AMP cíclico o cascadas de señalización de la cinasa.<sup>13</sup>

### **1.5.3 Las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica celular**

Las hormonas tiroideas incrementan las actividades metabólicas de casi todos los tejidos del organismo. El metabolismo basal se incrementa entre el 60 y el 100% por encima de su valor normal cuando las concentraciones hormonales son altas.

La velocidad de utilización de los alimentos como fuente de energía se encuentra muy acelerada.

Aunque la síntesis de proteínas aumenta, también lo hace el catabolismo proteico.

La velocidad de crecimiento de las personas jóvenes experimenta una gran aceleración.

Los procesos mentales se estimulan y las actividades de las demás glándulas endocrinas se potencian.<sup>13</sup>

### **1.5.4 Las hormonas tiroideas incrementan el número y la actividad de las mitocondrias**

Si se administra tiroxina o triyodotironina a un animal, las mitocondrias de casi todas las células de su organismo aumentarían de número y de tamaño. Es más, la superficie total de la membrana de las mitocondrias se incrementa de forma casi proporcional al aumento del metabolismo de todo el animal.



Así pues, una de las funciones principales de la tiroxina podría consistir, simplemente, en multiplicar el número y la actividad de las mitocondrias, que a su vez inducirían la formación de ATP, que estimula la función celular. Sin embargo, este incremento del número y de la actividad de las mitocondrias podría ser el resultado, además de la causa, de la mayor actividad de las células.<sup>13</sup>

### **1.5.5 Las hormonas tiroideas facilitan el transporte activo de iones a través de la membrana celular**

Una de las enzimas que aumentan en respuesta a la hormona tiroidea es la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPasa; ésta a su vez, potencia el transporte de los iones sodio y potasio a través de la membrana celular de determinados tejidos. Este proceso requiere energía e incrementa la cantidad de calor producida por el organismo, por lo que se ha propuesto que quizá constituya uno de los mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea hace asimismo que las membranas de casi todas las células pierdan iones sodio, con lo que se activa el bombeo de sodio y se acrecientan aún más la producción de calor.<sup>13</sup>

### **1.5.6 Efecto de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento**

En la especie humana, el efecto de la hormona tiroidea sobre el crecimiento se manifiesta sobre todo en los niños en edad de desarrollo. En los niños hipotiroideos, la velocidad de crecimiento es mucho más lenta, mientras que los hipertiroideos a menudo experimentan un crecimiento esquelético excesivo, por lo que son bastantes más altos de lo que corresponden de acuerdo a su edad. No obstante, los huesos también maduran con mayor rapidez y las epífisis se cierran a una edad temprana, por lo que el



crecimiento resulta más breve y la estatura final en la edad adulta es, en realidad, menor.<sup>13</sup>

### **1.5.7 Efectos de las hormonas tiroideas sobre mecanismo corporales específicos**

- Estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono

La hormona tiroidea estimula casi todas las fases del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellos, la rápida captación de glucosa por las células, el aumento de la glucólisis, el incremento de la glucogenia, una mayor absorción en el tubo digestivo e incluso una mayor secreción de insulina, con sus efectos secundarios sobre el metabolismo de los carbohidratos.<sup>13</sup>

- Estimulación del metabolismo de lípidos

Los lípidos se movilizan con rapidez del tejido adiposo, lo que disminuye los depósitos de grasas del organismo en mayor medida que en casi todos los demás tejidos. Este factor incrementa así mismo la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por las células.<sup>13</sup>

- Efectos sobre los lípidos plasmáticos y hepáticos

El incremento de hormona tiroidea induce un descenso de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, aunque eleva los ácidos grasos libres. Por el contrario, la disminución de la secreción tiroidea aumenta en gran medida la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos y casi siempre origina un depósito excesivo de lípidos en el hígado.



La hormona tiroidea induce un número elevado de receptores de lipoproteínas de baja densidad en las células hepáticas, lo que determina su rápida eliminación del plasma por el hígado y la secreción subsiguiente de colesterol en estas lipoproteínas por las células hepáticas.

- Mayor necesidad de vitaminas

Dado que la hormona tiroidea incrementa la cantidad de numerosas enzimas corporales y que las vitaminas suponen una parte esencial de algunas enzimas o coenzimas, la hormona tiroidea aumenta las necesidades de vitaminas. Por consiguiente, a veces aparece un déficit vitamínico cuando se secreta una cantidad excesiva de hormona tiroidea, salvo que el organismo disponga al mismo tiempo de mayor cantidad de vitaminas.

- Aumento del metabolismo basal

La hormona tiroidea aumenta el metabolismo de casi todas las células del organismo, por lo que, en cantidades excesivas, tiende a elevar el metabolismo basal hasta un 60 a un 100% por encima de las cifras normales. Por el contrario, cuando no se produce hormona tiroidea, el metabolismo basal disminuye hasta la mitad de lo normal.

- Disminución del peso corporal

Los grandes aumentos de la concentración de hormona tiroidea casi siempre producen adelgazamiento, mientras que su disminución marcada se asocia en la mayoría de los casos a una ganancia ponderal. No siempre se producen estos efectos, ya que la hormona tiroidea también incrementa el apetito, lo que compensa el cambio metabólico.<sup>13</sup>

- Aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco

El aumento del metabolismo en los tejidos acelera la utilización de oxígeno e induce la liberación de cantidades excesivas de productos metabólicos finales a partir de los tejidos. Estos efectos dilatan los vasos de casi todos los



tejidos orgánicos, elevando así el flujo sanguíneo. La elevación es más causada en la piel, debido a la mayor necesidad de eliminar el calor del organismo. Como consecuencia del mayor flujo sanguíneo, aumenta también el gasto cardíaco, que en ocasiones se eleva al 60% o más por encima de sus valores normales cuando existe una cantidad excesiva de hormona tiroidea; en cambio, disminuye hasta la mitad del valor normal en el hipotiroidismo grave.

- Aumento de la frecuencia cardíaca

Bajo la influencia de la hormona tiroidea, la frecuencia cardíaca se eleva mucho más de lo que cabría esperar por el incremento del gasto cardíaco. Por consiguiente, parece que la hormona tiroidea ejerce un efecto directo sobre la excitabilidad del corazón, que a su vez aumenta la frecuencia cardíaca. Este efecto tiene gran importancia, ya que la frecuencia cardíaca es uno de los signos físicos en los que se basa el médico para determinar si un paciente produce un cantidad excesiva o insuficiente de hormona tiroidea.

- Aumento de la fuerza cardíaca

La mayor actividad enzimática inducida por la producción elevada de hormona tiroidea aumenta la fuerza del corazón cuando se secreta un ligero exceso de hormona tiroidea. Este efecto es análogo al incremento de la fuerza cardíaca que tiene lugar en presencia de febrícula y durante el ejercicio. No obstante, cuando la concentración de hormona tiroidea asciende de forma notable, la potencia del músculo cardíaco se deprime, debido a un catabolismo proteico excesivo y prolongado. De hecho, algunos pacientes con hipertiroidismo grave fallecen por una descompensación cardíaca secundaria a un infarto de miocardio y a la sobrecarga cardíaca provocada por el mayor gasto cardíaco.<sup>13</sup>



- Presión arterial normal

La presión media suele permanecer dentro de los valores normales tras la administración de hormona tiroidea. No obstante, debido al aumento del flujo sanguíneo del tejido entre los latidos cardiacos, la presión diferencial tiende a elevarse.

- Aumento de la respiración

El incremento del metabolismo eleva la utilización de oxígeno y la formación de dióxido de carbono; estos efectos activan todos los mecanismos que aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración.

- Aumento de la motilidad digestiva

Además de aumentar el apetito y el consumo o de alimentos, la hormona tiroidea favorece la secreción de los jugos digestivos y la motilidad del aparato digestivo.

- Efectos excitadores sobre el SNC

Acelera la función cerebral, pero a menudo también la disocia, por el contrario, la ausencia de hormona tiroidea disminuye esta función. Las personas con hipertiroidismo son propensas a sufrir grados extremos de nerviosismo y muchas tendencias psiconeuróticas, tales como complejos de ansiedad, preocupación extrema y paranoia.

- Efectos sobre la función muscular

Un ligero incremento de la hormona tiroidea desencadena una reacción muscular enérgica, peor cuando la cantidad de hormona resulta excesiva los músculos se debilitan a causa del catabolismo excesivo de las proteínas. En cambio, la carencia de hormona tiroidea reduce la actividad de los músculos, que se relajan lentamente tras la contracción.<sup>13</sup>



- Temblor muscular

Uno de los signos más característicos del hipertiroidismo consiste en un ligero temblor muscular. El temblor se percibe con facilidad colocando una hoja de papel sobre los dedos extendidos y observando el grado de vibración del papel. Este temblor se atribuye a un aumento de la reactividad de las sinapsis neuronales en las regiones de la médula espinal que controlan el tono muscular. El temblor constituye un medio importante para evaluar el efecto de la hormona tiroidea sobre el sistema nervioso central.

- Efecto sobre el sueño

La hormona tiroidea ejerce un efecto agotador sobre la musculatura y sobre el sistema nervioso central, por lo que las personas con hipertiroidismo suelen sentirse siempre cansadas, aunque les resulte difícil conciliar el sueño debido a sus efectos excitantes sobre las sinapsis. Por el contrario, el hipotiroidismo se caracteriza por una somnolencia extrema y el sueño se prolonga a veces entre 12 y 14 h diarias.<sup>13</sup>

- Efecto sobre otras glándulas endocrinas

El aumento de hormona tiroidea eleva la secreción de casi todas las demás glándulas endocrinas, aunque también la necesidad tisular de hormonas.<sup>13</sup>

Por ejemplo, cuando se incrementa la secreción de tiroxina, lo hace también el metabolismo de la glucosa en todo el organismo, lo que se asocia a una mayor necesidad de secreción de insulina por el páncreas. Asimismo, la hormona tiroidea potencia muchas actividades metabólicas relacionadas con la formación del hueso y, como consecuencia, eleva las necesidades de hormona paratiroidea. Por último, la hormona tiroidea incrementa la velocidad de desactivación hepática de los glucocorticoides suprarrenales. Este proceso conlleva un incremento retroactivo de la síntesis de hormona



adrenocorticotropa (ACTH) por la adenohipófisis y, por consiguiente, una mayor secreción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales.

- Efecto de las hormonas tiroideas sobre la función sexual

Para que la función sexual sea normal, la secreción tiroidea ha de aproximarse a la normalidad. En lo que se refiere a varones, la carencia provoca a menudo pérdida de la libido, mientras que su concentración excesiva causa a veces impotencia.

En cuanto a las mujeres, la falta de hormona tiroidea produce a menudo menorragia, y polimenorrea, es decir una hemorragia menstrual excesiva y frecuente, respectivamente. Sin embargo en determinados casos la ausencia induce menstruaciones irregulares y en ocasiones amenorrea.<sup>13</sup>

### **1.5.8 Regulación de la secreción de hormonas tiroideas**

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de hormona tiroidea; para lograrlo existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipófisis y que controlan la secreción tiroidea.

La TSH adenohipofisiaria incrementa la secreción tiroidea.

La TSH, denominada también tiotropina, incrementa la secreción de tiroxina y de triyodotironina por la glándula tiroides. Efectos.

1. Eleva la proteólisis de la tiroglobulina que se encuentra almacenada en los folículos, con lo que se liberan hormonas tiroideas a la sangre circulante y disminuye la sustancia folicular.
2. Incrementa la actividad de la bomba de yoduro. Favorece el “atrapamiento” del yoduro por las células glandulares, elevando en ocasiones la relación entre las concentraciones intra-extracelular del



yodo en la sustancia glandular hasta ocho veces por encima de los valores normales.

3. Intensifica la yodación de la tirosina para formar hormonas tiroideas.
4. Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas.
5. Incrementa el número de células tiroideas y transforma las células cúbicas en cilíndricas e induce el plegamiento del epitelio tiroideo en el interior de los folículos.

En resumen, la TSH estimula todas las actividades secretoras conocidas de las células glandulares tiroideas.<sup>13</sup>

El efecto precoz más importante luego de la administración de TSH consiste en el comienzo de la proteólisis de la tiroglobulina, que provoca la liberación de tiroxina y triyodotironina hacia la sangre en un plazo de 30 min.

Los demás efectos tardan varias horas o incluso días y semanas en desarrollarse por completo.

El monofosfato de adenosina cíclico actúa como mediador del efecto estimulador de la TSH.

Se activa el sistema de “segundo mensajero” del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) de la célula.

El primer acontecimiento de esta activación consiste en la unión de la TSH con sus receptores específicos de la membrana basal de la célula tiroidea.

Se activa así la adenilato ciclasa de la membrana, lo que incrementa la formación de AMPc en la célula.

Por último, el AMPc actúa como segundo mensajero y activa a la proteína cinasa, que produce múltiples fosforilaciones en toda la célula.<sup>13</sup>



El resultado es un aumento inmediato de la secreción de hormonas tiroideas y un crecimiento prolongado del propio tejido de la glándula.

La secreción adenohipofisiaria de TSH se encuentra regulada por la tiro liberina procedente del hipotálamo.

La secreción de TSH por la adenohipófisis está controlada por una hormona hipotalámica, la tiro liberina u hormona libradora de tiro tropina (TRH), secretada por las terminaciones nerviosas de la eminencia media del hipotálamo. A continuación los vasos porta hipotalámicos-hipofisarios transportan la TRH desde la eminencia media hasta la adenohipófisis.

La TRH se ha obtenido en forma pura. Se trata de una sustancia simple, una amida tripeptídica: piroglutamil-histidil-prolina-amida. La TRH actúa directamente sobre las células de la adenohipófisis, incrementando su producción de TSH. Cuando se bloquea el sistema porta que conecta el hipotálamo con la adenohipófisis, la secreción adenohipofisiaria de TSH experimenta un gran descenso, aunque no llega a desaparecer.

- El mecanismo molecular mediante el cual la TRH estimula a las células adenohipofisiarias secretoras de TSH para que sintetizen esta hormona consiste.

En primer lugar en su unión a los receptores de TRH de la membrana celular de la hipófisis.

A su vez, este proceso activa el sistema de segundo mensajero de la fosfolipasa en las células hipofisarias, haciendo que produzcan grandes cantidades de fosfolipasa C.

A continuación, se inicia una cascada de otros segundos mensajeros, como los iones calcio y el diacilglicerol que, en última instancia, inducen la liberación de TSH.<sup>13</sup>

Efecto de retroalimentación de las hormonas tiroideas para disminuir la secreción adenohipofisaria de TSH.

El ascenso de la concentración de hormona tiroidea en los líquidos corporales reduce la secreción de TSH por la adenohipofisis. Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1,75 veces los valores normales, la secreción de TSH cae hasta casi desaparecer. Este efecto depresor mediante retroalimentación apenas disminuye cuando se separa la adenohipófisis del hipotálamo. Por consiguiente parece probable que la elevación de la hormona tiroidea inhiba la secreción adenohipofisaria de TSH principalmente por un efecto directo sobre la propia adenohipófisis.<sup>13</sup>

Figura 6

### Regulación de la secreción de hormonas tiroideas

TSH – **Tirotropina** (hormona hipofisaria estimulante de la tiroides)

TRH – **Hormona liberadora de tirotropina** (factor hipotalámico que estimula a la hipófisis)

T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> – **Hormonas tiroideas**

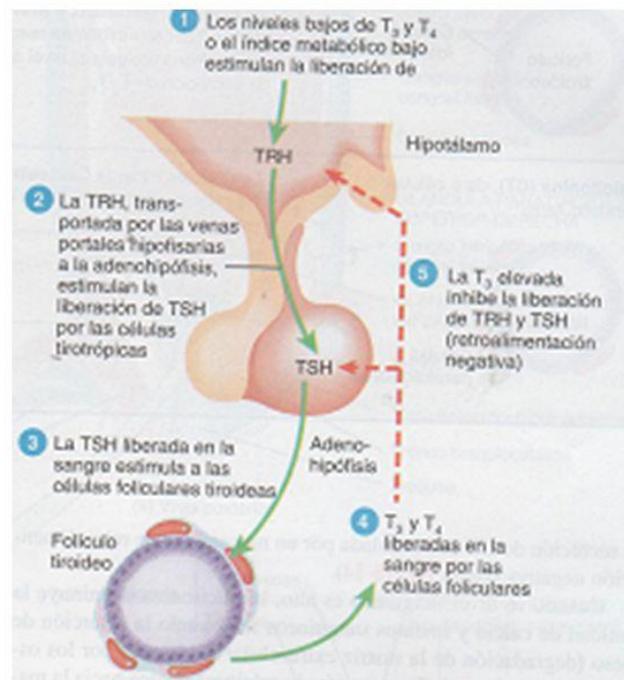


Figura 6 Regulación de la secreción de hormonas tiroideas.<sup>15</sup>



## **1.6 Métodos de diagnóstico**

### **1.6.1 Exploración física**

La exploración física debe descartar la presencia de signos de función tiroidea anormal y las características manifestaciones oftálmicas y cutáneas extratiroideas.

La exploración del paciente sentado comienza inspeccionando el cuello de frente y lateralmente; se buscan cicatrices quirúrgicas, tumoraciones evidentes o distensión venosa. La tiroides se palpa con ambas manos, colocándose por detrás o por delante del paciente, utilizando los pulgares para palpar cada lóbulo. Es mejor combinar estos métodos, en particular cuando los nódulos son pequeños. El cuello del paciente debe estar ligeramente flexionado para relajar los músculos del cuello. Una vez localizado el cartílago cricoides, se identifica el istmo y se sigue su curso lateralmente para localizar cada lóbulo. Se pide al paciente que trague sorbos de agua para apreciar mejor la consistencia de la tiroides mientras la glándula se mueve bajo los dedos del médico.

Deben valorarse las siguientes características:

- Tamaño de la tiroides.
- Consistencia.
- Modularidad cualquier hipersensibilidad a la palpación o fijación.
- Debe calcularse el peso de la tiroides (normalmente de 12 a 20 g).

También deben representarse el tamaño, la localización y la consistencia de cualquier nódulo identificado.

La presencia de un soplo sobre la glándula tiroides indica vascularización, como sucede en el hipertiroidismo.<sup>7</sup>



Si no se palpan con claridad los bordes inferiores de los lóbulos tiroideos, el bocio puede ser retroesternal. Los bocios retroesternales voluminoso pueden causar distensión venosa en el cuello y dificultades respiratorias, especialmente cuando se elevan los brazos (signo de Pemberton).

En caso de cualquier tumoración central situada por arriba de la glándula tiroidea debe extenderse la lengua, con lo que los quistes tiroideos se moverán hacia arriba. La exploración tiroidea no es completa sin que se valore la presencia de linfadenopatía de las regiones supraclavicular y cervical.<sup>7</sup>

### **1.6.2 Evaluación de análisis de laboratorio**

La interpretación de las pruebas de función tiroidea se hace con base en varios parámetros: hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina, tiroxina libre y triyodotironina.

- Hormona estimulante de tiroides.

Hoy en día la TSH es la prueba más importante para establecer disfunción tiroidea, tanto en pacientes hipotiroideos como hipertiroideos. Aunque la TSH es la mejor prueba considerada individualmente para la disfunción tiroidea, pueden verse resultados de TSH altos o bajos en individuos eutiroideos. Para confirmar la presencia de disfunción tiroidea pueden emplearse las determinaciones de T4 libre con o sin T4 total junto con la TSH en pacientes en los que se sospeche hipotiroidismo e hipertiroidismo.

- Tiroxina

Tras la liberación de sus proteínas de unión, la tiroxina sérica (T4 total) es medida mediante inmunoensayo. El intervalo de referencia está alrededor de 5,0 ug/dl a 12,5ug/dl en adultos, con resultados ligeramente inferiores para determinados rangos de edad pediátricos.<sup>16</sup>

La combinación de una T<sub>4</sub> baja y una TSH aumentada indica hipotiroidismo primario, mientras que la elevación de los valores de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> séricas con TSH disminuida es característica del hipertiroidismo.

- Tiroxina libre

Debido a cambios en las proteínas ligadoras de tiroxina, pueden encontrarse niveles bajos o altos de tiroxina que no se reflejan en las alteraciones correspondientes del estado clínico. En estas situaciones la tiroxina libre (no fijada) se correlaciona más estrechamente con el estado clínico del paciente.<sup>10</sup>

Típicamente la T<sub>4</sub> libre sérica está elevada en pacientes hipertiroideos y disminuidos en el hipotiroidismo. Dadas sus ventajas en situaciones en que se alteran las proteínas de unión, la T<sub>4</sub> libre se ha usado sola o combinada con la TSH para diagnosticar disfunción tiroidea. No obstante, con alteraciones importantes de las proteínas de unión, muchos métodos de medir tiroxina libre no reflejan adecuadamente el estado metabólico del paciente.

Se han descrito aumentos o disminuciones de la T<sub>4</sub> libre sérica sin cambios concomitantes en el estado metabólico del embarazo y en pacientes tratados con determinados fármacos. La administración prolongada de fenitoína o carbamacepina causa una disminución del 15% al 30% tanto en la T<sub>4</sub> como en la T<sub>4</sub> libre séricas.<sup>16</sup>

- Triyodotironina

La triyodotironina sérica T<sub>3</sub> medida mediante inmunoensayo, tiene habitualmente un intervalo de referencia entre 60 y 160 ng/dl. La triyodotironina se fija mucho menos estrechamente a las proteínas séricas que la T<sub>4</sub>; por lo tanto una proporción relativamente mayor de T<sub>3</sub> que de T<sub>4</sub> se encuentra en estado libre, capaz de difundirse. Se estima que

aproximadamente el 0.3% de la T<sub>3</sub> permanece libre (no ligada a proteínas) las mediciones de T<sub>3</sub> sérica son útiles para confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo, especialmente en pacientes con nula o mínima elevación de la T<sub>4</sub> sérica o con manifestaciones clínicas ambiguas.

Generalmente, los niveles séricos de T<sub>3</sub> no son útiles en pacientes en los que se sospeche hipotiroidismo, porque están dentro del intervalo de referencia en el 15%-30% de los pacientes hipotiroideos.<sup>16</sup> Tabla 1

<b>VALORES NORMALES DE HORMONAS TIROIDEAS EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS</b>				
<b>Edad</b>	<b>T4 □g/dl</b>	<b>FT4 ng/dL</b>	<b>T3 /ng/dL</b>	<b>TSH mUI/L</b>
1-4 días	11.0-21.5	2.2-5.3	97.5-741	1.0-39
1-4 semanas	8.2-17.2	0.9-2.3	104.0-345	1.7-9.1
1-12 meses	5.9-16.3	0.8-1.8	104.0-247	0.8-8.2
1-5 años	7.3-15.0	0.8-2.1	104.0-267	0.7-5.7
6-10 años	6.4-13.3	1.0-2.1	91.0-241	0.7-5.7
11-15 años	5.5-11.7	0.8-2.0	84.5-215	0.7-5.7
16-20 años	4.2-11.8	0.8-2.0	78.0-208	0.7-5.7
21-50 años	4.3-12.5	0.9-2.5	71.5-202	0.4-4.2
51-80 años	4.3-12.4	0.9-2.5	39.0-182	0.4-4.2

Tabla 1 Valores de hormonas tiroideas.<sup>17</sup>

### 1.6.3 Ecografía de tiroides

La ecografía se utiliza cada vez más con mayor frecuencia en el diagnóstico de la enfermedad nodular de la tiroides.<sup>7</sup>

Permite detectar nódulos y quistes mayores de 3mm, es útil para vigilar en forma seriada el tamaño de ellos y también para la aspiración de lesiones quísticas. La obtención de tejido de lesiones tiroideas por medio de

aspiraciones con agujas finas orientado por ecografía disminuye la frecuencia de que las muestras sean inadecuadas. La ecografía también se usa en la evaluación de cáncer tiroideo recurrente, incluida la posible propagación a ganglios cervicales.<sup>7</sup> Figura 7

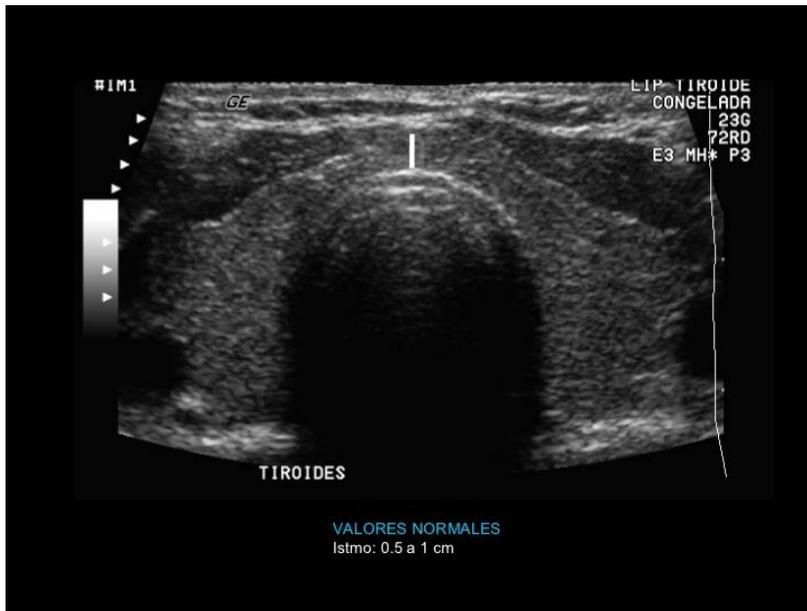


Figura 7 Ultrasonido de tiroides normal.<sup>18</sup>

#### 1.6.4 Captación de yodo radioactivo y gammagrafía tiroidea

La glándula tiroides transporta selectivamente isotopos radioactivos de yodo ( $I_{123}$ ,  $I_{125}$ ,  $I_{131}$ ) y de pertecnato de  $Tc_{99}$ , lo que permite visualizar selectivamente la glándula y cuantificar la captación fraccionaria de marcador radioactivo.

Las características funcionales de los nódulos tiroideos tienen cierto significado pronóstico. Los denominados nódulos fríos, que presentan una captación reducida de marcador, suelen ser benignos. Sin embargo, estos nódulos tienen una mayor probabilidad de ser malignos (más o menos 5 a

10%) que los denominados nódulos calientes, que prácticamente nunca son malignos.<sup>7</sup>

La gammagrafía tiroidea también se utiliza en el seguimiento del cáncer de tiroides. Tras la tiroidectomía y la ablación con  $I_{131}$  existe una disminución de la captación de yodo radioactivo en el lecho tiroideo, lo que permite detectar los depósitos de cáncer metastásico que retiene la capacidad de transportar yodo.<sup>7</sup> Figura 8

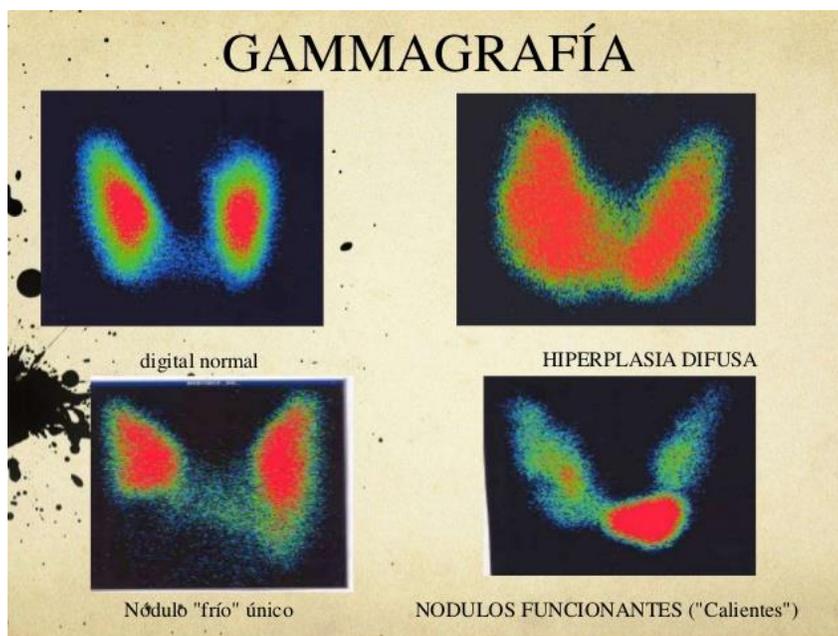


Figura 8 Gammagrafía tiroidea.<sup>19</sup>

## 1.7 Iodo

El Iodo fue descubierto en 1811.<sup>20</sup>

El descubrimiento del yodo se realizó en el campo de la química de los productos naturales. Se ha sabido quizá varios miles de años antes que la ingestión de esponjas quemadas era un tratamiento eficaz para el bocio. Los médicos de ese entonces querían saber que componente de la esponja era



el que curaba, sobre todo porque la ingestión de la esponja entera podía causar también fuertes calambres estomacales.<sup>21</sup>

En 1819, el químico francés J. F. Coindet demostró que el ingrediente benéfico era el lodo, y que el yoduro de potasio producía los mismos beneficios, pero sin los efectos colaterales.

En otros siglos las mujeres con bocio leve gozaban de cierta ventaja como cónyuges porque su cuello hinchado les permitía exhibir con mayor eficacia sus costosos y llamativos collares.<sup>21</sup>

El lodo se presenta en la naturaleza en forma de iones yoduro en las salmueras y aguas salobres y como impurezas en el nitro de Chile. Antes se obtenía a partir de algas marinas, que lo contienen en elevadas concentraciones acumuladas del agua de mar: 2000 kg de algas producen 1kg de yodo. La fuente actual es la salmuera procedente de los pozos de petróleo, ya que ese fue producido por la degradación de los organismos marinos que acumularon yodo mientras vivieron. El elemento se produce por oxidación de iones I<sup>-</sup> con cloro. Es un sólido de color azul oscuro brillante, compuesto por moléculas de I<sub>2</sub>. Su vapor es de color púrpura.<sup>22</sup>

El lodo se encuentra como halogenuro en el agua de mar y en depósitos de sal, se concentra en varias algas. Cuando se cosechan, secan y quema el yodo se puede extraer de sus cenizas.<sup>20</sup>

El elemento también se extrae comercialmente de las salmueras de los pozos petroleros de California.<sup>20</sup>

Existe una prueba muy sensible para el yodo: reacciona con el almidón para dar un color azul (azul marino si se usan soluciones concentradas). En esta inusitada interacción, las moléculas poliméricas del almidón envuelven las moléculas de yodo. No se forman realmente enlaces químicos. Este equilibrio se utiliza cualitativamente en el papel almidón-yoduro. Cuando el papel se expone a un agente oxidante, el yoduro se oxida a lodo. El almidón del papel

forma el complejo almidón-yodo, y el color azul marino se observa fácilmente. Cuantitativamente, el almidón se usa como indicador en titulaciones redox en las que interviene la reacción redox yoduro-yodo.

Se producen vapores tóxicos de color violeta cuando los cristales de yodo son calentados suavemente. Aunque el yodo tiene aspecto metálico, se comporta como un no metal típico en casi toda su estructura.<sup>21</sup>

- Grupo 7A halógenos

Los halógenos necesitan solo un electrón para alcanzar la configuración de capa completa.<sup>22</sup>

Los elementos del grupo 7A se conocen como halógenos por las palabras griegas *halos* y *gennao*, que significan “formadores de sales”.<sup>20</sup>

El estado normal es el estado a temperatura ambiente y presión normales (20 ° C y 1 atm): s indica solido; nm no metal (Tabla 2).<sup>22</sup>

Elemento	Símbolo	Número atómico	Peso atómico, uma	Estado normal
Yodo (del griego <i>iodos</i> , violeta)	I	53	126,90	s, nm

Tabla 2 Elemento Iodo

## 1.8 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es un trastorno causado por una alteración estructural o funcional que interfiere en la producción de hormona tiroidea.<sup>23, 24, 25</sup>

Puede estar causado por un defecto en cualquier punto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.<sup>23, 24, 25</sup>



Se divide en primario y secundario según si está causado por una anomalía tiroidea intrínseca o por una enfermedad hipofisaria o hipotalámica.<sup>23, 24, 25</sup>

El hipotiroidismo primario supone la amplia mayoría de los casos y puede asociarse a un aumento de tamaño de la glándula tiroides.<sup>23, 24, 25</sup>

El hipotiroidismo primario puede ser congénito o autoinmunitario.<sup>23, 24, 25</sup>

### 1.8.1 Hipotiroidismo congénito

En todo el mundo, el hipotiroidismo congénito está causado con más frecuencia por una deficiencia endémica de yodo en la dieta.<sup>23, 24, 25</sup>

Otras formas menos frecuentes de hipotiroidismo congénito son los errores innatos del metabolismo tiroideo (bocio dishormonogeno) en el que puede ser defectuoso cualquiera de los múltiples pasos que conducen a la síntesis de hormona tiroidea como:

- Transporte de Iodo a los tirocitos.
- "Organificación" del Iodo (unión del Iodo a los residuos tirosina de la proteína de almacenamiento, tiroglobulina).
- Acoplamiento de yodotironina para formar T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> hormonalmente activas.<sup>23, 24, 25</sup>

En raras ocasiones puede haber una ausencia completa de parénquima tiroideo (agenesia tiroidea) o la glándula tiroides puede tener un tamaño muy reducido (hipoplasia tiroidea) por mutaciones en la línea germinal en genes responsables del desarrollo tiroideo.<sup>23, 24, 25</sup>

### Prevalencia

Afecta aproximadamente a uno de cada 4 000 recién nacidos.<sup>7</sup>

El hipotiroidismo neonatal se debe a disgenesia de la glándula tiroides en 80 a 85% de los casos, a errores congénitos de la síntesis de hormona tiroidea



en 10 a 15% y está regulada por anticuerpos frente al TSH-R en 5% de los RN afectados.<sup>7</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

La mayoría de los lactantes parecen normales al nacer y se diagnostican menos de 10% basándose en las características clínicas, que consisten en ictericia prolongada, problemas de alimentación, hipotonía, aumento de tamaño de la lengua, retraso de la maduración ósea y hernia umbilical. Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce un daño neurológico permanente. Malformaciones congénitas, en particular cardíacas, son cuatro veces más frecuentes en el hipotiroidismo congénito.

### **Diagnóstico y tratamiento**

Se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Estos se basan generalmente en la determinación de los niveles de TSH o de T<sub>4</sub> en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. Cuando se confirma el diagnóstico se administra T<sub>4</sub> en una dosis de 10 a 15 ug/kg/día y la dosis se ajusta por medio de vigilancia estrecha de los niveles de TSH. Las necesidades de T<sub>4</sub> son relativamente elevadas durante el primer año de vida y suele requerirse una concentración circulante de T<sub>4</sub> elevado para normalizar la TSH el tratamiento precoz con T<sub>4</sub> preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento no es el adecuado.<sup>7</sup>

Figura 9



Figura 9 Paciente con cretinismo por hipotiroidismo congénito.<sup>26</sup>

### **1.8.2 Hipotiroidismo autoinmunitario**

Es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las regiones del mundo con suficiente cantidad de yodo. La inmensa mayoría de los casos de hipotiroidismo autoinmunitario corresponden a tiroiditis de Hashimoto. En este trastorno existen autoanticuerpos circulantes como anticuerpos antimicrosómicos, antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina, y la tiroides suele estar aumentado de tamaño.<sup>7</sup>



## Prevalencia

La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1000 mujeres y uno por 1000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta alta en yodo. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años y la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto aumenta con la edad.

## Patogenia

En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroidea con formación de centros germinales, atrofia de folículo tiroideo con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañado de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo.

Está causada por una alteración de la autotolerancia a los autoantígenos tiroideos. Esto queda reflejado en la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la tiroglobulina y contra la peroxidasa tiroidea en la inmensa mayoría de los pacientes.

Los acontecimientos iniciadores no se han determinado, aunque entre las posibilidades se encuentren anomalías de los linfocitos T reguladores (T reg) o de la exposición de antígenos tiroideos que en condiciones normales están ocultos.

El incremento de la sensibilidad a esta patología se relaciona con polimorfismos en los genes asociados a la regulación inmunitaria, como el del *antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4)* o el de la *proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22)*, que codifican ambas las respuestas de los linfocitos T reguladores.<sup>7</sup>



La inducción e autoinmunidad tiroidea se acompaña de una eliminación progresiva de las células epiteliales tiroideas por apoptosis y sustitución del parénquima tiroideo por la infiltración de células mononucleares y fibrosis. Múltiples mecanismos inmunológicos puede contribuir a la muerte de la célula tiroidea:

Muerte celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+.

Los linfocitos T citotóxicos CD8+ pueden destruir las células foliculares tiroideas.

Muerte celular mediada por citocina.

Una activación excesiva de los linfocitos T condiciona la producción de citocinas inflamatorias Th1 como interferón gamma en la glándula tiroidea con atracción y activación de macrófagos y daño en los folículos.

La unión a los anticuerpos antitiroideos (antiglobulina y antiperoxidasa tiroidea) seguida de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo.<sup>7</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

El comienzo suele ser gradual. Aunque el bocio no sea grande, suele ser irregular y de consistencia firme.

La piel está seca y existe una disminución de la sudoración, adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. El aumento de contenido de glucosaminoglucanos en la dermis atrapa agua, provocando un engrosamiento de la piel sin fóvea (mixedema). Las características típicas son cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fóvea.

Existe palidez, a menudo con un tinte amarillento por la acumulación de carotenos. Se retrasa el crecimiento de las uñas y el pelo está seco, quebradizo, difícil de controlar y se cae con facilidad. Además de la alopecia



difusa hay adelgazamiento del tercio externo de las cejas, aunque éste no es un signo específico.

Estreñimiento y aumento de peso. La libido está disminuida en ambos sexos y puede haber oligomenorrea o amenorrea en la enfermedad de larga duración, pero la menorragia también es frecuente. La fertilidad disminuye y la incidencia de abortos espontáneos aumenta. Los niveles de prolactina presentan una elevación discreta y pueden contribuir a las alteraciones de la libido y la fertilidad, así como provocar galactorrea. La contractilidad miocárdica y la frecuencia del pulso están disminuidas, lo que causa reducción del volumen sistólico y bradicardia. El aumento de la resistencia periférica puede asociarse a hipertensión, especialmente diastólica. El flujo sanguíneo se desvía de la piel, provocando frialdad de las extremidades.

Es frecuente el síndrome del túnel carpiano, al igual que el deterioro de la función muscular, con rigidez, calambres y dolor. En la exploración puede observarse lentitud de relajación del reflejo tendinoso y pseudomiotonía. La memoria y la concentración están deterioradas.

La ronquera y a veces la emisión torpe de las palabras reflejan acumulación de líquidos de las cuerdas vocales.

Algunas enfermedades que aparecen con menor frecuencia en asociación con el hipotiroidismo autoinmunitario son enfermedad celíaca, dermatitis herpetiforme, hepatitis crónica activa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y síndrome de Sjögren.<sup>7</sup>

La aparición de los dientes permanentes también se retrasa.<sup>7</sup> Figura 10



Figura 10 Paciente con mixedema.<sup>27</sup>



## CAPÍTULO 2 GLÁNDULAS SALIVALES

### 2.1 Embriología

A lo largo de la sexta y séptima semana, las glándulas salivales aparecen como yemas epiteliales sólidas a partir de la cavidad oral primitiva. Los extremos en forma de garrote de estas yemas epiteliales crecen hacia el mesénquima subyacente. El tejido conjuntivo de las glándulas proviene de las células de la cresta neural. Todo el tejido parenquimatoso (secretorio) procede de la proliferación del epitelio bucal.

Las glándulas parótidas son las primeras en aparecer (a comienzos de la sexta semana). Se desarrollan a partir de yemas que surgen del revestimiento ectodérmico bucal cerca de los ángulos del estomodeo. Las yemas crecen hacia las orejas y se ramifican formando cordones sólidos con extremos redondeados. Posteriormente, los cordones se canalizan y se convierten en conductos hacia la décima semana. Los extremos redondeados de los cordones se diferencian en acinos. Las secreciones comienzan a las 18 semanas. La cápsula y el tejido conjuntivo se desarrollan a partir del mesénquima circundante.

Las glándulas submandibulares aparecen a finales de la sexta semana. Se forman a partir de yemas endodérmicas en el suelo del estomodeo. En sentido posterior crecen prolongaciones celulares sólidas, laterales a la lengua en desarrollo y más tarde se ramifica y diferencian. Se empiezan a formar acinos a las 12 semanas y la actividad secretora se inicia a las 16 semanas. El crecimiento de las glándulas submandibulares continúa tras el nacimiento con la formación de acinos mucosos. En un lado de la lengua se forma el surco lineal que en poco tiempo se cierra por arriba y da lugar al conducto submandibular.<sup>28</sup>

Las glándulas sublinguales aparecen durante la octava semana, unas dos semanas después del resto de las glándulas salivales. Se desarrollan a partir

de yemas epiteliales endodérmicas múltiples en el surco paralingual. Estas yemas se ramifican y canalizan para construir entre 10 y 12 conductos que se abren de modo independiente en el suelo de la boca.<sup>28</sup> Figura 11

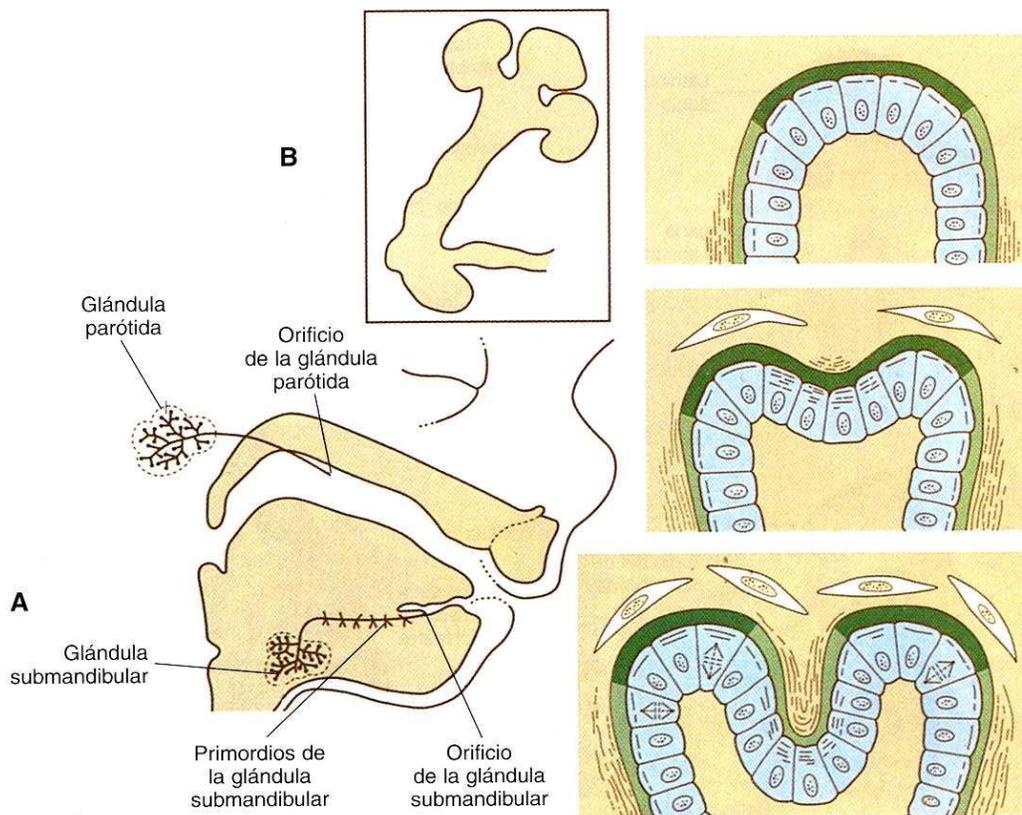


Figura 11 Desarrollo embriológico de las glándulas salivales.<sup>29</sup>



## 2.2 Anatomía

La mucosa oral contiene numerosas glándulas salivales a veces reunidas en acúmulos, las glándulas salivales menores: labiales, bucales, molares, palatinas y linguales.

Las verdaderas glándulas salivales, mayores, constituyen órganos autónomos: tres de cada lado, que son: la parótida, la submandibular y la sublingual.

### 2.2.1 Glándula parótida

Es la más voluminosa de las glándulas salivales; está situada en la región parotidomasetérica, detrás y lateral a la rama de la mandíbula, delante del proceso mastoideo y de los músculos estíleos, lateral a la pared faríngea.<sup>4</sup>

Es una glándula de color rosado cuya superficie es lobulada. De consistencia firme, pesa de 25 a 30 gramos.

- Conducto parotídeo

Es el conducto excretor de la glándula parótida, formado por la reunión de los conductos intraglandulares. Conduce la secreción salival parotídea a la cavidad oral.<sup>6</sup>

La terminación se hace a la altura del cuello del 2º molar superior, a 35 mm detrás de la comisura labial.

- Irrigación

Las arterias provienen de las arterias auriculares, anteriores y posteriores, de la facial transversa y directamente de la carótida externa.

Las venas siguen un trayecto inverso al de las arterias y en general son drenadas por la vena yugular externa o sus afluentes.<sup>6</sup>



- Inervación

El nervio secretor de la glándula es el nervio auriculotemporal. Nervios sensitivos parotídeos provienen del plexo cervical superficial. Nervios simpáticos, constituidos en plexos periarteriales, acompañan a la arteria carótida externa.

### 2.2.2 Glándula submandibular

Está situada medial y debajo del cuerpo de la mandíbula, hacia el ángulo de la mandíbula, por detrás del músculo milohioideo.

Es una glándula firme, abollonada, de color gris rosado, que pesa de 7 a 8 g, rodeada de una cápsula propia que la separa de los órganos vecinos.

- Conducto submandibular

Este conducto de 2 a 3 mm de diámetro está formado por la convergencia de los canalículos intraglandulares. Conduce la saliva de la glándula submandibular a la cavidad oral. Su trayecto, de 4 a 5 cm de largo, emerge de la parte media de la cara medial de la glándula.

El conducto se acerca gradualmente al *frenulum linguae* y perfora de ambos lados la mucosa oblicuamente, en el vértice de un pequeño tubérculo: la carúncula salival, mediante un pequeño orificio, el *ostium ombilicale*.

- Irrigación

La arteria facial procede de la región carotídea. Su trayecto es profundo, subglandular, situado en un plano oblicuo adelante arriba y lateralmente. Describe un trayecto en bayoneta. La arteria facial origina durante su travesía en la logia numerosos ramos glandulares.



La vena facial llega a la logia submandibular por detrás de la arteria. Su trayecto opuesto al de la arteria queda superficial; oblicua abajo y atrás, cruza la glándula aplicada sobre ella.

- Inervación

El nervio lingual, rama del trigémino, abandona numerosas ramas que se concentran en el ganglio submandibular; situado arriba y medial a la glándula, de él se originan numerosas ramas para la glándula. Estos ramos nerviosos se originan en realidad en la cuerda de tímpano (anastomosis entre el nervio facial y lingual) y son vehiculizados hasta el ganglio submandibular por el nervio lingual.

### **2.2.3 Glándula sublingual**

Es la más anterior y también la menor de las glándulas salivales mayores. Está situada en el piso de la boca, debajo de la mucosa oral, entre la lengua y la cara medial del cuerpo de la mandíbula, que constituyen las paredes de la logia sublingual.<sup>6</sup>

Su peso no sobrepasa los 3 g. Tiene forma de una oliva aplastada orientada de atrás hacia adelante y de lateral a medial. La glándula sublingual no es una glándula única si no que resulta de la unión de una serie de glándulas; de ello surge, que no posee un conducto excretor solamente sino de 15 a 30, uno por cada glándula; entre estos conductos hay uno más desarrollado, por fusión de algunas glándulas; es el conducto sublingual mayor [de Rivinnus o de Bartholin]. Estos conductos emergen de la parte media de la glándula acompañando al conducto submandibular, para desembocar lateral a éste sobre la carúncula sublingual. Los otros conductos, pequeños o cortos, son los canales sublinguales menores [de Walther]; éstos se abren laterales al

precedente por forámenes excavadas a través de la mucosa del piso de la boca.<sup>6</sup>

- Vascularización

Arterias. Proviene de la arteria lingual y de la arteria submentoniana.

Venas. Van a la vena profunda de la lengua, tributaria de la vena lingual.

- Inervación

Proviene del ganglio submandibular, conectado al nervio lingual. Esta inervación obedece a los mismos imperativos funcionales que los de la glándula submandibular.<sup>6</sup> Figura 12

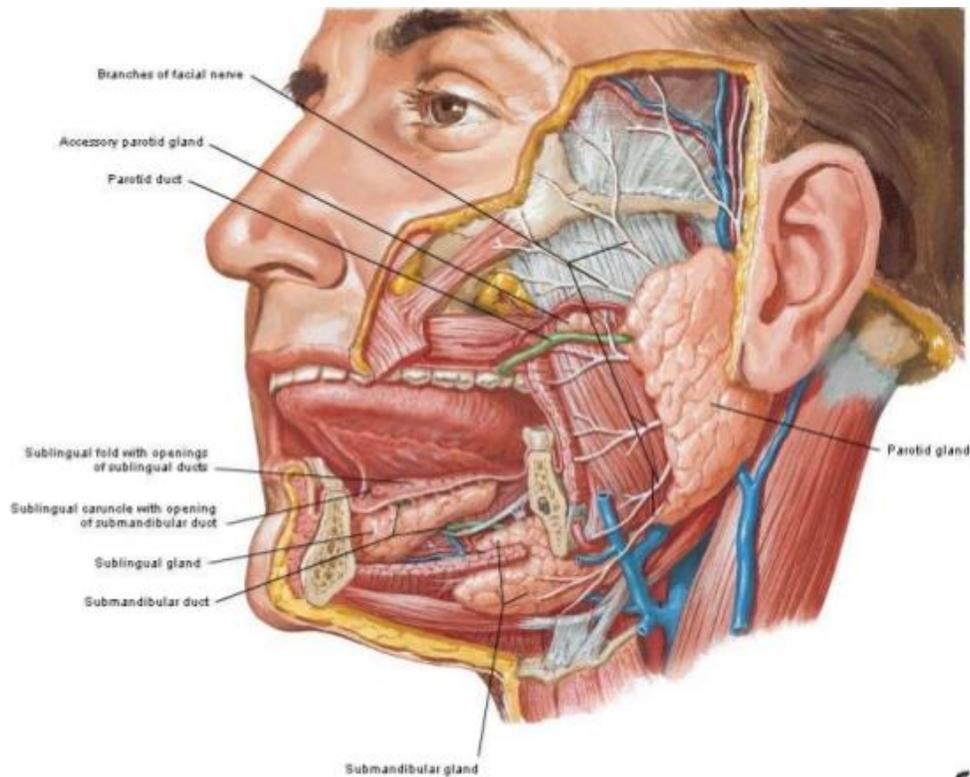


Figura 12 Situación de las glándulas salivales mayores.<sup>30</sup>



## 2.3 Saliva

La saliva es un factor esencial en la salud de la cavidad oral. La saliva realiza las siguientes funciones protectoras y fisiológicas.

1. Limpieza y lubricación de las superficies de la mucosa oral.
2. Amortigua los ácidos mediante su contenido de iones de bicarbonato.
3. Protección antimicrobiana, proporcionada por la secreción de inmunoglobulinas A (IgA) anticuerpos y el sistema lactoperoxidasa.
4. Protección de la superficie del esmalte, proporcionada por proteínas cargadas negativamente que se enlazan a la hidroxiapatita.
5. Inicio de la digestión de los complejos de hidrocarburos a través de la acción de la enzima amilasa.
6. Solubilización de la comida por el apropiado funcionamiento de las papilas gustativas.<sup>31</sup>

En los humanos, el 90% de la saliva es producida por las glándulas mayores. Cientos de glándulas menores localizadas en la mayor parte de la submucosa de la cavidad oral proporcionan el 10% restante.<sup>17</sup>

Aproximadamente 0.5 L de saliva es secretada durante un periodo de 24 horas, la mayoría durante el día.

El flujo de saliva es estimulado en parte a través de las vías nerviosas reflejas estimuladas por las acciones de degustación y masticación de los alimentos. Debido a que éstos y otros estímulos táctiles se reducen durante el sueño, la función protectora de la saliva está principalmente ausente cuando un individuo está dormido. (Tabla 3)<sup>31</sup>

Categoría	Sustancia y funciones
Antibacteriales	Lisozima: lisozima: se une y degrada las membranas bacterianas. Lactoferrina (proteína de unión al hierro): priva a las bacterias orales de ión férrico, un nutriente esencial. Lactoperoxidasa (enzima): utiliza peróxido de hidrógeno para producir agentes oxidantes que alteran los sistemas de enzimas bacterianas vitales.
Antifúngicas	Proteínas ricas en histidina (histatinas): inhiben el crecimiento del hongo <i>Candida albicans</i> .
Antivirales	Secretor de anticuerpos: actúa contra patógeno virales.
Lubricantes	Mucinas: recubrimiento de los tejidos orales, que actúa como un lubricante, así como una barrera a las toxinas.
Agentes remineralizantes	Sales de fosfato de Calcio, estaterinas y proteínas ricas en prolina: inhiben la precipitación de sales en la saliva para que permanezcan en solución, disponible para la remineralización de la superficie del diente.
Anticarcinogénicos	Proteínas ricas en prolina se unen a alimentos ricos en taninos.
Enzimas digestivas	Amilasa salival.
Proteasas	Calicreína. Convierte quinínogeno en quinina; actúa también como vasodilatador.

Antiproteasas	Cistatinas (fosfoproteínas salivales ricas en cistina). Evita la destrucción de los tejidos orales que resulta de las proteasas producidas por bacterias en la placa dental.
Factores de crecimiento	Factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento mesodérmico y factor de crecimiento del hepatocito.

Tabla 3 Funciones de la saliva

Las células secretoras salivales pueden clasificarse en dos grandes categorías, e células serosas y células mucosas. Las células serosas producen un producto que está casi en su totalidad formado por proteínas, mientras que las células mucosas producen un producto que contiene sólo una pequeña cantidad de proteínas, pero un alto contenido de complejos hidratos de carbono.

Las células seromucosas tienen en general la misma forma que las células serosas, y ambas células serosas y seromucosas están organizadas típicamente en un extremo terminal acinar. Y estos términos son considerados sinónimos.<sup>31</sup>

## 2.4 Inervación y control neuronal de la secreción salival

Las glándulas salivales están inervadas por nervios simpáticos y parasimpáticos.

Cuando los nervios simpáticos de la glándula salival son estimulados, ambos receptores adrenérgicos alfa y beta son activados por el neurotransmisor norepinefrina. Porque hay más receptores beta que receptores alfa sobre las



células secretoras salivales, el resultado neto de la acción simpática es la secreción predominante de bajo volumen, de saliva rica en proteínas.<sup>31</sup>

La estimulación de los nervios parasimpáticos libera acetilcolina, que activa los receptores colinérgicos, produciendo con ello un flujo rápido de agua e iones a través de la célula secretora en los canalículos intercelulares y el lumen. La activación parasimpática también estimula los receptores colinérgicos en los vasos sanguíneos del tejido intersticial, provocando la vasodilatación y el aumento del flujo de líquido hacia el extremo terminal secretor y conductos intercalados. (Tabla 4)<sup>17</sup>

Tipo de estimulación	Características de la saliva
Parasimpática (adrenérgica)	Alto volumen de fluido Baja en proteínas
Simpática (noradrenérgica)	Bajo volumen de fluido Alto en proteínas

Tabla 4 Estimulación nerviosa de la saliva



## **CAPÍTULO 3 ALTERACIONES PATOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES ASOCIADAS A HIPOTIROIDISMO**

Una serie de enfermedades crónicas, genética u otras puede estar asociada con la disfunción salival. Como por ejemplo la tiroiditis autoinmune

Hay varias enfermedades sistémicas que tienen un efecto sobre la función salival, provocando secuelas a corto y largo plazo.<sup>32</sup>

### **3.1 Características odontológicas del hipotiroidismo infantil**

Entre las características odontológicas del hipotiroidismo infantil se observa crecimiento facial vertical, disminución de la longitud y el ángulo de la base de cráneo, labios gruesos y lengua de gran tamaño (macroglosia) que, debido a su posición, suele producir mordida abierta anterior y dientes anteriores en abanico. La macroglosia puede ser congénita o adquirida. Cuando es congénita es causada por un desarrollo exagerado de la musculatura individual y se hace evidente durante el crecimiento del individuo. La dentición temporal y permanente presentan un retardo eruptivo característico, y aunque los dientes son de tamaño normal, suelen estar apiñados por el pequeño tamaño de los maxilares. Puede presentarse respiración bucal e hiperplasia irritativa secundaria. Asimismo se muestran alteraciones estructurales dentales, principalmente radiculares (permanencia de ápices abiertos y apariencia de raíces cortas) y cámaras pulpares amplias por la formación lenta de dentina. Dentro de las anomalías de desarrollo se puede encontrar hipoplasia del esmalte.<sup>33</sup>



### **3.2 Alteraciones glandulares asociadas a síndrome de Sjögren e hipotiroidismo autoinmunitario**

La tiroiditis autoinmune es un fenómeno frecuente (12%) en pacientes con síndrome de Sjögren primario.<sup>32</sup>

El síndrome de Sjögren puede estar asociada con una variedad de enfermedades autoinmunes tales como tiroiditis autoinmune. La implicación de las glándulas salivales en pacientes con tiroiditis autoinmune se ha descrito en estudios previos.<sup>34</sup>

La prevalencia de la enfermedad autoinmune de la tiroides y la disfunción tiroidea en pacientes con síndrome de Sjögren primario se han evaluado en varios informes.<sup>35</sup>

El hipotiroidismo clínicamente manifiesto está presente en el 10-15% de pacientes con síndrome de Sjögren, a pesar de que la enfermedad tiroidea subclínica autoinmune es además probablemente más común. Sin embargo, existe controversia sobre la prevalencia de estas asociaciones.

La causa principal de la enfermedad de la tiroides en el síndrome de Sjögren es la tiroiditis autoinmune.

El perfil hormonal más frecuente es el hipotiroidismo subclínico en el síndrome de Sjögren.<sup>36</sup>

Existe una compleja interacción entre varios circuitos endocrinos, el eje hipotalámica-pituitaria-tiroides (HPT).<sup>35</sup>

Es importante evaluar la función salival en pacientes con tiroiditis autoinmune.

En 1983, los signos del síndrome de Sjögren se investigaron por primera vez en 36 pacientes con hipotiroidismo (32 casos de mixedema con tiroiditis atrófica, 4 casos de tiroiditis de Hashimoto). Una cuarta parte de estos pacientes tenía síntomas y signos de síndrome de Sjögren con anticuerpos



antisaliva de conductos. El análisis histológico de las glándulas salivales menores mostró datos de síndrome de Sjögren en 6 (19%) pacientes. Éste estudio sugiere similitudes entre síndrome de Sjögren y la tiroiditis autoinmune. Kolsi et al. estudiaron la prevalencia de síndrome de Sjögren en 83 pacientes con enfermedad de la tiroides (59 con hipotiroidismo, 20 con enfermedad de Graves-Basedow y 4 con tiroiditis de Hashimoto) y encontraron una biopsia positiva de la glándula salival en el 22% de los pacientes con hipotiroidismo y 30% de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

En 1992, Warfvinge et al. estudiaron 63 pacientes con tiroiditis autoinmune y 19 casos fueron investigados para determinar el grado de cambios funcionales y morfológicos concomitantes de las glándulas salivales. De éstos 11 pacientes mostraron cambios morfológicos y funcionales en las glándulas salivales y el 31,5% de los pacientes con tiroiditis autoinmunes presentaron características clínicas e histológicas de síndrome de Sjögren.<sup>36</sup>

La xerostomía y la disminución de la tasa de flujo salival se espera en la tiroiditis de Hashimoto, incluso sin asociación con síndrome de Sjögren, por las siguientes razones: el síndrome de Sjögren y la tiroiditis autoinmune, tienen muchas similitudes genéticas e inmunopatológicas. Tienen algunas características en común, como que ambos son igualmente más comunes en mujeres que en hombres, y el pico de prevalencia se produce entre los 30 y 50 años. Sus similitudes inmunopatológicas incluyen la autoinmunidad en las células epiteliales, la infiltración linfocítica de células T, expresión epitelial de moléculas HLA de clase II, la expansión clonal B y la probabilidad de desarrollar tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y linfoma.

Las células B fueron las células efectoras en la saliva (intraepitelial) y las glándulas tiroideas (zona marginal).<sup>37</sup>



Hay aumento de la prevalencia de anticuerpos antitiroideos y el hipotiroidismo subclínico.<sup>35</sup>

En resumen, la participación significativa de las glándulas salivales puede ocurrir en casos de tiroiditis autoinmunitaria, incluso hasta el punto de que se cumplen los criterios de síndrome de Sjögren primario. Obviamente, estos resultados dan más apoyo a la idea de que la infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores puede representar un epifenómeno, de alguna manera esté relacionado con una propensión común de las células inmunorreactivas de enfermedades como el síndrome de Sjögren primario y tiroiditis autoinmunitaria para interactuar con el tejido epitelial. Se necesitan más estudios experimentales para aclarar los mecanismos de este tipo interacciones.

La sialadenitis autoinmune es una infiltración linfocítica focal que durante mucho tiempo ha sido reconocido como uno de los cambios que se produce en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren.<sup>38</sup>

### **3.3 Alteraciones glandulares asociadas a hipotiroidismo autoinmunitario**

La implicación de las glándulas salivales en pacientes con tiroiditis autoinmune se ha descrito previamente.<sup>39</sup>

Por lo tanto, la alteración de la función salival con xerostomía puede ocurrir en pacientes con tiroiditis autoinmune.<sup>34-39</sup>

Es importante evaluar la función salival en pacientes con tiroiditis autoinmune.

Como Szanto A et al.han sugerido, los cambios autoinmunes en las glándulas endocrinas tales como la tiroides, también pueden ocurrir en las glándulas exocrinas como la glándula salival, ya que el proceso de ambos es



la secreción. Estos cambios pueden ocurrir en las glándulas salivales de pacientes con tiroiditis de Hashimoto, y también pueden causar cambios en la tasa de flujo salival.

La Tiroxina no es un medicamento xerogénico.

En éste estudio 40 mujeres participaron, 6 mujeres de control y 16 mujeres con tiroiditis de Hashimoto tenían xerostomía. Entonces la xerostomía fue significativamente mayor en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

En éste estudio, en ausencia de síndrome de Sjögren, los pacientes con tiroiditis de Hashimoto experimentaron xerostomía y también una disminución de la tasa de flujo salival. Factores de confusión tales como el estado menopáusico, que es un factor xerogénico, no tuvo efecto en este resultado porque no había diferencia significativa entre las mujeres menopáusicas en los dos grupos. El impacto negativo de la hiposalivación sobre la higiene oral en pacientes con enfermedades autoinmunes sin duda aumenta la morbilidad en estos pacientes. Por lo tanto, la evaluación salival para la detección temprana de la boca seca es esencial para mantener y promover la salud oral y sistémica.

Por lo tanto, una de las consideraciones más importantes para un estudio de los cambios salivales en la tiroiditis de Hashimoto es descartar el síndrome de Sjögren en estos pacientes.

Por primera vez, hemos evaluado la xerostomía y la tasa de flujo salival estimulado y no estimulado total, en pacientes con tiroiditis de Hashimoto que no sufren de síndrome de Sjögren, basado en los criterios de clasificación del ACR.

El mecanismo exacto de la alteración de la secreción salival en las enfermedades autoinmunes que no sean síndrome de Sjögren no se entiende bien, y los estudios basados en la biopsia de las glándulas salivales y técnicas radiológicas pueden resolver esta cuestión.<sup>37</sup>



Podemos concluir que en la tiroiditis de Hashimoto, los procesos de autoinmunidad junto con el papel de efecto trófico de las hormonas tiroideas en la glándula salival pueden inducir hipofunción de las glándulas salivales. En nuestros pacientes, la terapia con tiroxina restaura la función tiroidea y los convirtieron en eutiroideos; pero tenían xerostomía porque, mientras que los cambios salivales relacionados con la función de tiroxina pueden haber mejorado, no hubo ningún efecto sobre la posible destrucción autoinmune de las glándulas salivales. La investigación adicional puede revelar si un agente inmunosupresor puede aliviar los cambios salivales. En el estudio actual, la tasa de flujo salival estimulada no disminuyó significativamente en la tiroiditis de Hashimoto, por lo que la estimulación salival puede aliviar la xerostomía en estos pacientes. El manejo de la xerostomía incluye la administración de fármacos (secretagogos sistémicos, sustitutos de la saliva y estimuladores de la secreción biliar), férulas nocturnas, modificaciones de hábitos y la dieta, y sialogogos como goma de mascar sin azúcar y caramelos.

Nuestros datos muestran que las enfermedades autoinmunes tales como tiroiditis de Hashimoto pueden ser acompañados por la disfunción de las glándulas salivales, independientemente de la ausencia de síndrome de Sjögren. Esto puede ser debido al efecto de las citoquinas en el proceso autoinmune o debido a las disfunciones de la hormona tiroidea.<sup>37</sup>

Las glándulas tiroideas, salivales y lagrimales son muy similares desde el punto de vista histológico y funcional. También son particularmente susceptibles al daño inmunológico, que se puede expresar como una enfermedad autoinmune específica de un órgano (tiroiditis).

De hecho, la tiroides y glándulas salivales muestran varias similitudes funcionales interesantes, incluyendo la absorción y concentración de Iodo. Histológicamente, la infiltración linfocítica en las glándulas salivares y lagrimales en el síndrome de Sjögren, la expresión epitelial de las moléculas



HLA de clase II, y la expansión clonal de células B son similares a los observados en enfermedad autoinmune de la tiroides.<sup>36</sup>

### **3.4 Gammagrafía salival**

Es conveniente conocer los auxiliares de diagnóstico imagenológico, así como las características clínicas en las alteraciones de glándulas salivales como la sialoadenitis, respuesta inflamatoria del tejido glandular salival ante un amplio espectro de factores etiológicos como enfermedades endócrinas, nutricionales, metastásicas, medicamentos, acromegalia, envenenamiento por metales pesados (se detecta por química sanguínea).<sup>40</sup>

La cintigrafía es una herramienta particularmente valiosa, ya que produce una medición dinámica, objetiva y cuantitativa de las principales funciones de la glándula salival y permite la diferenciación de las anomalías en la producción de saliva y secreción.

La evaluación por medio de radionúclidos en enfermedades de las glándulas salivales se introdujo por primera vez en Alemania en 1965.<sup>34</sup>

La captación del trazador representa la función de la producción de saliva de las glándulas salivales mayores.<sup>34, 39</sup>

La excreción de trazador representa la función de la excreción de saliva de las glándulas salivales.<sup>34, 39</sup>

El deterioro de la función salival, representada por disminución significativa de los valores de captación del trazador y excreción del trazador, en los pacientes con tiroiditis autoinmune con xerostomía fue demostrado por medio de la cintigrafía salival de manera objetiva y cuantitativa en este estudio.<sup>34</sup>

Existe una disminución de la función salival en pacientes con tiroiditis autoinmune.<sup>39</sup>



En las glándulas salivales mayores, los pacientes con tiroiditis autoinmune con xerostomía tenían significativamente los valores más bajos de excreción y captación del trazador en el primer minuto y al minuto 15 en comparación con los dos grupos de control y los pacientes con tiroiditis autoinmune sin xerostomía.

En nuestro estudio, el deterioro significativo de la función de las glándulas salivales se observó en la cintigrafía salival en pacientes con tiroiditis autoinmune con xerostomía.

En este estudio, encontramos que la alteración de la función salival, representada por los valores de excreción de captación del trazador disminuyó, se demostró mediante cintigrafía salival de manera objetiva y cuantitativa en pacientes con tiroiditis autoinmune y xerostomía. Nuestros resultados, basados en una prueba de diagnóstico fácilmente disponible, no invasivo para evaluar las funciones principales de la glándula salival, son compatibles con los informes anteriores de la implicación de las glándulas salivales en pacientes con tiroiditis autoinmune. Sin embargo, otros estudios con una serie más amplia de pacientes con tiroiditis autoinmune son necesarios para confirmar estos hallazgos.<sup>39</sup>

### **3.5 Mecanismos en la inhibición de la secreción salival**

Los mecanismos propuestos implicados en la inhibición del proceso de secreción en estos pacientes pueden estar relacionados con las citoquinas. Estudios anteriores introdujeron al interferón (IFN) como un factor independiente que influye en la función de las glándulas salivales. Han demostrado que en diferentes condiciones inflamatorias crónicas, la exposición de glándulas salivales a los IFN y citoquinas proinflamatorias tales como IL6 interfieren con su capacidad para producir saliva y esta pérdida funcional fue reversible y era independiente de sialoadenitis o producción de



autoanticuerpos. Una recuperación completa de la función de la glándula salival se hizo por la eliminación de los estímulos innatos.

Tanto las células inmunes y las mismas células de la tiroides secretan IFN- $\gamma$  en la tiroiditis de Hashimoto, y que pueden ser responsables de la continuación del proceso inflamatorio dentro de la glándula tiroides. Por lo que razonablemente podría proponerse que los IFN son un factor patogénico importante en la hipofunción de las glándulas salivales en la tiroiditis de Hashimoto.

Los IFNs pueden inducir la apoptosis, pero el consenso de estudios previos es que la hipofunción no se debe a un aumento en el número de células apoptóticas en las glándulas.

Un mecanismo sugerido en el que participan los IFNs e IL-6 median la hipofunción de las glándulas salivales es la exposición de las células acinares de las glándulas salivales a las citocinas como el TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , que se ha demostrado alteran la integridad de las uniones estrechas, lo que provoca alteraciones en el transporte de agua. En varios epitelios, se sabe que las citocinas cambian la integridad del epitelio a través de la alteración de la expresión de las proteínas de unión.<sup>37</sup>

## **3.6 Manifestaciones glandulares**

### **3.6.1 Hiposalivación y xerostomía**

La hiposalivación se refiere a un flujo salival disminuido, mientras que la xerostomía se refiere a una sensación subjetiva de sequedad en la boca. Sin embargo, la xerostomía es un síntoma común e importante asociado con la hipofunción de las glándulas salivales.<sup>32</sup> La hiposalivación se define generalmente como la cantidad total de flujo salival no estimulado menor a 0,1 ml / min, que se recolecta durante 5 a 15

minutos, o la cantidad total de flujo salival estimulada menor a 0,7 ml / min, recolectada durante 5 minutos.<sup>32</sup>

La hiposalivación puede presentar problemas secundarios clínicamente significativos, tales como infecciones de las mucosas, caries dental de cuello del diente, superficies incisales, o cúspides dentarias; dificultad para la degustación, comer, tragar y hablar.<sup>19</sup>

De hecho, el proceso de envejecimiento puede estar asociada con ligeras reducciones en el flujo de saliva total no estimulada, mientras que la asociación de enfermedades sistémicas y el uso de medicamentos pueden inducir la hipofunción de las glándulas salivales.<sup>19</sup>

Los mecanismos propuestos para explicar la hiposalivación incluyen:

- Disfunciones de los receptores de neurotransmisor.
- La destrucción del parénquima de la glándula salival.
- Desregulación inmunológica que pueden interferir con los procesos de secreción.
- Daño inducida por la radiación en el ADN celular.
- Alteraciones de electrolitos y fluidos.
- Combinaciones de los anteriores.<sup>32</sup>

### **3.6.2 Sialadenosis**

La sialoadenosis es una entidad poco frecuente y en ella se observa una hipertrofia, generalmente bilateral, no inflamatoria, de consistencia blanda, que suele afectar a las parótidas. Se asocia con desnutrición, hábito etílico, cirrosis hepática y obesidad. Es particularmente común en alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo, síndrome de Cushing y diabetes mellitus. No está clara su patogenia. Histológicamente se aprecia inicialmente aumento de lo acinos glandulares y posterior infiltración por tejido adiposos que sustituye a los acinos.<sup>41</sup>



### 3.6.3 Neoplasias

El porcentaje de pacientes con hipotiroidismo (10,2%) en el grupo de neoplasias benignas fue significativamente mayor que en el grupo de neoplasias malignas (1,4%), el consenso en la literatura médica indica que en las encuestas de la comunidad, la prevalencia de manifiesto hipotiroidismo varía de 0,1% a 2%.

Mientras que sólo un paciente con neoplasia maligna fue diagnosticado con hipotiroidismo, no menos de 22 pacientes (más del 10%, 20 de 22 eran mujeres) en el grupo de neoplasias benignas sufrían de esta condición.<sup>42</sup>

La prevalencia abrumadora de hipotiroidismo en el grupo neoplasias benignas en comparación con los pacientes de neoplasias malignas es a la vez novedosa y sorprendente.<sup>42</sup>

### 3.7 REPORTE DE MANIFESTACIONES EN GLÁNDULAS SALIVALES

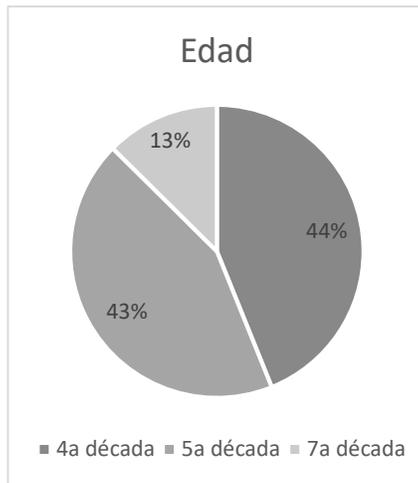
Este estudio incluyó a siete pacientes, tomados de un consultorio particular en el lapso de 2011 a 2015. Todas con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo autoinmune, controlado.

Se hizo un reporte de casos clínicos, el cual nos arroja los siguientes resultados.



Gráfica 1 Porcentaje de la población de acuerdo a su sexo<sup>43</sup>

El 100% de la población fue femenina



Gráfica 2 Porcentaje de la población de acuerdo a su grupo de edad<sup>44</sup>

Hubo un paciente en la séptima, tres pacientes en la cuarta y tres pacientes en la quinta década de la vida.

Hubo una media de edad de 52.71 años.

Se reportó una moda de 57 años.

Tabla 5 Relaciones existentes entre auxiliares de diagnóstico, alteraciones glandulares y enfermedades sistémicas<sup>45</sup>

Fecha	Edad	Sexo	USG y Gammagrafia de tiroides	Gammagrama salival	Enfermedades sistémicas	Fármacos	Alteraciones glandular	TAC de cuello
2011	72	F	Bocio multinodular bilateral	Reporte histopatológico: sialoadenitis	X	X	Aumento de volumen	Bocio multinodular, tumoración submaxilar derecha. USG de cuello: múltiples quistes, nódulos sólidos, nódulo amorfo
2012	40	F	Bocio difuso	X	Dermatomiositis, SS	X	Sialoadenitis crónica	USG de cuello: tejido residual glandular
2012	45	F	Nódulos	Alteración de la dinámica glandular	Diabetes Mellitus	Glibenclamida	Aumento de volumen	X
2012	46	F	Nódulos bilaterales, hipofuncionalidad	X	X	X	Aumento de volumen, dolor intermitente	Múltiples quistes en parótida
2013	57	F	Tiroiditis leve	Alteración de la dinámica glandular	SS	X	Xerostomía	X
2015	52	F	X	Sialoadenitis izquierda	X	X	Hiposalivación, aumento de volumen	X
2015	57	F	Gammagrafia de tiroides: tiroides multinodular	Sialoadenitis cronica derecha	Diabetes mellitus, depresión	Metformina, Valproato de magnesio, Clonazepan, Levomepromazina, Sertralina	Xerostomía, hiposalivación	X

Manifestaciones glandulares	Reporte	Porcentaje
Xerostomía	3	33.33%
Aumento de Volumen	4	44.44%
Dolor	1	11.11%
Sialoadenitis crónica	1	11.11%

Tabla 6 Relaciones entre manifestaciones de alteraciones glandulares y su porcentaje de presentación<sup>46</sup>

De los siete casos se reportaron nueve manifestaciones en glándulas salivales del estilo: xerostomía, aumento de volumen, dolor y sialoadenitis crónica.



Gráfica 3 Manifestaciones glandulares en boca<sup>47</sup>



Enfermedades sistémicas	57.12%
Síndrome de Sjögren	28.56%
Fármacos	14.28%

Tabla 7 Relación entre pacientes con enfermedades sistémicas e hipotiroidismo<sup>48</sup>

Tres pacientes tuvieron múltiples manifestaciones glandulares.

La biopsia que reportó sialadenitis está asociada a hipotiroidismo con bocio multinodular bilateral.

La glándula submandibular izquierda tuvo un aumento de volumen y está asociada a sialoadenitis crónica.



---

## CONCLUSIONES

Las alteraciones glandulares asociadas a hipotiroidismo son un fenómeno existente aunque no es frecuente.

El conocimiento de la fisiología de las hormonas tiroideas y la manera en la que el hipotiroidismo afecta a las células. Orienta al profesional de la salud sobre su tratamiento.

El análisis de la muestra indica que las alteraciones tienen repercusiones en la calidad de vida del paciente. La sintomatología no es exacta y puede variar entre individuos.

Las asociaciones existentes con otras enfermedades sistémicas y de pacientes con polifarmacia hacen más complicado el tratamiento.

La gammagrafía salival es de mucha utilidad. Ya que demuestra la alteración en la dinámica fisiológica glandular. El USG muestra alteraciones morfológicas en las glándulas salivales y la biopsia reporta las alteraciones histopatológicas.

Las alteraciones glandulares asociadas a hipotiroidismo son una prueba de que las enfermedades sistémicas tienen repercusiones en la cavidad oral.

El Cirujano Dentista debe de estar alerta sobre las repercusiones que tiene el hipotiroidismo en cavidad bucal. Las consecuencias de la hiposalivación, las asimetrías resultantes de aumentos de tamaño e incluso el dolor intermitente en zonas específicas de la boca deben ser tratadas.

Aunque la documentación en México es escasa. Este trabajo abre la brecha para seguir en esta línea de investigación.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadler TW. **Langman's medical embryology**. 9ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. Pp. 158-59.
2. Martínez MR. **La salud del niño y del adolescente**. 5ª ed. México: Manual Moderno; 2005. Pp. 102-104, 1333-62.
3. Figura 1. EMBRIOLOGIA ORAL Blog de Embriología Oral de gran importancia para odontólogos. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://helarosas.blogspot.mx/2014/09/embriologia-de-la-glandula-tiroides.html>
4. Junqueira LC, Carneiro J. **Histología básica: texto y atlas**. 6ª ed. México: ELSEVIER MASSON; 2015. Pp. 317-21.
5. Figura 2. Bitácora de histología. [Internet] consulta: 18/10/12. Disponible en: <http://bitacoralaboratoriodehistologia.blogspot.mx/2015/06/laboratorio-20-sistema-endocrino.html>
6. Latarjet M, Ruiz LA. **Anatomía humana**. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1995. Pp. 751-89
7. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 17ª ed. China: McGraw Hill; 2009. Pp. 2238-47
8. Ganong WF. **Fisiología médica**. 20ª ed. México: Manual Moderno; 2006. Pp. 299- 312.
9. Drucker RC. **Fisiología médica**. México: Manual Moderno; 2005. Pp. 545-56.
10. Figura 3. YouTube. Fraquej. ANATOMIA - HEMIFACE, LARINGE E TIREOIDE. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=mRlvLlob4oU>



11. Fernandez-Tresguerres JA, Ariznavrreta RC, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escrich EE, Gil-Lozaga PE, et al. **Fisiología humana**.4ª ed. China: McGraw-Hill; 2010. Pp. 927- 38.
12. Figura 4. MATAMOROS, R. et al. Hipotiroidismo en rumiantes. Arch. med. vet., Valdivia, v. 35, n. 1, p. 1-11, enero 2003. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-732X2003000100001&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-732X2003000100001&lng=es&nrm=iso). <http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2003000100001>
13. Hall JE. **Textbook of Medical Physiology**. 12a ed. España: Elsevier; 2011. Pp. 907- 18.
14. Figura 5. Slide Share. Fisiología de la tiroides [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://es.slideshare.net/dayanabustos35/fisiologia-de-la-tiroides>
15. Figura 6. Slide Player. Sistemas de integración y control sistema nervioso sistema endócrino transmiten mensajes regulatorios de una parte a otra del cuerpo a través de que son. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/2960212/>
16. Henry JB, Davey FR, Pincus MR, Herman CJ, McPherson RA, Threatte GA, et al. **El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico**. España: Marbán; 2007. Pp. 309-13.
17. Tabla 1. Bases Bioquímicas de métodos de determinación de HT. [Internet] consulta 18/10/2016. Disponible en: <https://biometak1.wikispaces.com/Bases+Bioqu%C3%ADmicas+de+m%C3%A9todos+de+determinaci%C3%B3n+de+HT>
18. Figura 7. Slide Share. LESIONES DE LA GLANDULA TIROIDES POR ULTRASONIDO. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en:



<http://es.slideshare.net/residenciact/lesiones-de-la-glandula-tiroides-por-ultrasonido>

19. Figura 8. SlideShare.Tiroides. Pruebas funcionales y radiológicas. Publicado el 14 de may. De 2013. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://es.slideshare.net/jvallejoherrador/tecnica-funcionales-y-radiologicas-de-la-glandula-tiroides>

20. Brown LT, Le May HE, Bursten, EB. **Chemistry The Central Science**. 5ª ed. México: Prentice Hall Hispanoamericana, 1993. Pp. 923-6, 131, 853.

21. Rayner CG. **Descriptive inorganic chemistry**. 2ª ed. España: Pearson Educación, 2000. Pp. 379-81, 405.

22. Atkins PW. **General Chemistry**. España: Ediciones omega, 1992. 42, 141, 744-5.

23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. **Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease**. 9ª ed. España: Elsevier; 2015. Pp. 1085- 87.

24. Vinay K, Abbas A, Fausto N, Aster J, Perkins J. **Robbins Basic Pathologic**. 7ª ed. España: Elsevier Health Science, 2010. Pp. 726-39.

25. Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL. **Ganong's Review of a Medical Physiology**. 23ª ed. China: McGraw Hill; 2010. Pp. 301- 14.

26. Figura 9.Germendia LF. Morbilidad conexas a las enfermedades tiroideas. Diagnóstico. Volumen 4 numero 3. Julio-septiembre 2010. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2010/jul-set/141-144.html>

27. Figura 10. Medblog blog de medicina. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <https://medblogblog.wordpress.com/2013/02/12/hipotiroidismo-capitulo-2/>



28. Moore KL. **Embriología clínica el desarrollo del ser humano**. 7ª ed. Elsevier; 2004. Pp. 220-21.
29. Figura 11. Capítulo 13CABEZA Y CUELLO. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://www.uaz.edu.mx/histo/morfoembrio/carlson/cap13/cap13.htm>
30. Figura 12. Slide Share. Glándulas salivales embriología, anatomía y fisiología. [Internet] consulta: 18/10/2016. Disponible en: <http://es.slideshare.net/paolamedina1831/glandulas-salivales-embriologa-anatoma-y-fisiologa>
31. Garant RP. **Oral Cells and Tissues**. 1a ed. Quintessence Publishing; 2002. Pp. 220-50.
32. Bülzingslöwen I, Sollecito PT, Fox CP, Daniels T, Jonsson R, Lockhart BP, et al. **Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103 (suppl 1): S57. e1-S57.e15.
33. Reynoso RME, Monter GMA, Sánchez FI. **Hipotiroidismo congénito y sus manifestaciones bucales**. Revista Odontológica Mexicana 2014; 18 (2): 132-7.
34. Chang PC, Shiau CY, Wang JJ, Ho TS, Kao CH. **Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis**. HEAD & NECK 2003; 10: 132-7.
35. Mavragani PC, Fragoulis GE, Moutsopoulos MH. **Endocrine alterations in primary Sjögren syndrome: An overview**. Journal of Autoimmunity 2012; 39: 354-8.
36. Jara JL, Navarro C, Brio-Zerón PM, Garcia CM, Escárcega RO, Ramos CM. **Thyroid disease in Sjögren's syndrome**. Clinical Rheumatology 2007; 26: 1601-06.



37. Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi MS. ***Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis***. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2016; 21: e1-5.
38. Warfvinge G, Larsson, A, Henricsson V, Ericsson BU, Hansen B, Manthorpe R. ***Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis, with special reference to the degree of association with Sjögren syndrome***. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 288-93..
39. Changlai SP, Chen WK, Chung C, Chiou SM. ***Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis)***. Nuclear Medicine Communications 2002; 23: 1029-33.
40. Fierro ZTM, Silva OR, Cruz LB, Aldape BB. ***Auxiliares de diagnóstico par alteraciones de glándulas salivales***. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial 2010; 6 (3): 88-94.
41. Nieto SA, García MDBR. ***Enfermedades sistémicas que afectan a las glándulas salivales***. Semin Fund Esp Reumatol 2010; 11(3): 94-9.
42. Letter to the editor. ***Hypothyroidism, autoimmunity and systemic characteristics of salivary tumors***. Oral oncology 2016; 58: e13-4.
43. Gráfica 1. Fuente propia.
44. Gráfica 2. Fuente propia.
45. Tabla 5. Fuente propia.
46. Tabla 6. Fuente propia.
47. Gráfica 3. Fuente propia.
48. Tabla 7. Fuente propia.