

## **HIPOTIROIDISMO. Conceptos. (Dra. I.Hartman)**

El hipotiroidismo se debe a diferentes anomalías que conducen a una síntesis insuficiente de hormona tiroidea.

### **EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO**

El hipotálamo en respuesta a un descenso de los niveles de TSH, T3, T4, frío, psicosis aguda y por acción del ritmo circadiano secreta TRH (hormona liberadora de tirotrófina) que actúa a nivel de la adenohipófisis estimulando la secreción de TSH (tirotrófina). Los corticoides y la dopamina también estimulan la secreción de TSH por la adenohipófisis.

La TSH actúa a nivel de la tiroides y estimula la síntesis y liberación de T3 y T4. También incrementa la vascularización de la glándula e induce hipertrofia e hiperplasia celular.

La T3 y T4 por un mecanismo de contrarregulación negativa controlan a su vez la secreción de TSH por la adenohipófisis y de TRH por el hipotálamo.

Para que la glándula tiroidea sintetice T4 y T3 requiere yoduro, el cual es captado de la circulación en forma activa, captación que es estimulada por la presencia de TSH y a su vez controlada por un mecanismo de “autorregulación del yoduro”, es decir que la magnitud de la captación es inversamente proporcional a la concentración de yoduro dentro de la glándula.

Los yoduros por acción de una peroxidasa son incorporados a la molécula de tiroglobulina de la tiroides y dan origen a la monoyodotirosina y diyodotirosina, que en una segunda reacción originan T3 y T4. A este proceso se lo denomina organificación del yoduro.

La tiroglobulina que ya contiene a la hormona se almacena en la luz del folículo constituyendo la sustancia coloide.

Cuando la TSH estimula a la tiroides, gotitas del coloide son tomadas por endocitosis y en el citoplasma se funden con lisosomas y por acción de sus enzimas liberan las hormonas contenidas en la tiroglobulina que luego son secretadas al plasma.

## **CLASIFICACIÓN**

I- **TIROIDEO** (Hipotiroidismo primario): constituyen el 95% de los casos de hipotiroidismo.

### **TIROIDEO O SIN BOCIO**

1. **Defecto congénito del desarrollo glandular**: puede haber desde hipogénesia hasta agenesia tiroidea.
2. **Idiopático o Primario**: generado a menudo por la presencia de anticuerpos antitiroideos, siendo que en algunos de estos casos los anticuerpos bloquean al receptor de TSH. Esta enfermedad puede asociarse a la diabetes mellitus y a otras enfermedades con autoanticuerpos circulantes como la anemia perniciosa, LES, AR, síndrome de Sjögren y hepatitis crónica. También puede formar parte de la Deficiencia Endocrinológica Poliglandular, en los que la presencia de autoanticuerpos produce una insuficiencia variable de la función tiroidea, suprarrenal, paratiroidea y gonadal.
3. **Postablación**: es la causa más frecuente dentro de este grupo y en la mayoría de los casos es producida luego del tratamiento de la Enfermedad de Graves con yodo radioactivo o cirugía.
4. **Postradiación** (linfoma): por destrucción de la glándula.

### **CON BOCIO**

1. **Por deficiencia de yodo**
3. **Por trastornos enzimáticos**
2. **Transmisión materna** (yodo, antitiroideos): La administración de yodo o de antitiroideos puede desencadenar hipotiroidismo en los niños.
3. **Iatrogénico** (ácido aminosalicílico, fenilbutazona, litio): estos fármacos inducen defectos biosintéticos en el tiroides.

**4. Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto):** Es la forma más común de tiroiditis y posiblemente el trastorno tiroideo más frecuente. Se da con mayor frecuencia en las mujeres y se presenta en todas las edades. El crecimiento de la glándula es paulatino y en el plasma se dosan anticuerpos antitiroideos. Cuando la destrucción de la glándula progresa, se convierte en un hipotiroidismo sin bocio.

## II- SUPRATIROIDEO

1. **Hipofisario** (Hipotiroidismo secundario): ocurre por deficiencia de TSH, secundaria a la necrosis hipofisaria luego de un parto o por un tumor de la hipófisis o de las zonas adyacentes.

2. **Hipotalámico** (Hipotiroidismo primario): se debe a la secreción inadecuada de TRH y es una forma menos frecuente.

## III- AUTOLIMITADO

1. **Interrupción del tratamiento supresor del tiroides:** cuando se suspende bruscamente un tratamiento supresor crónico experimentan un período de hipofunción tiroidea de varias semanas de duración, por la deficiencia de secreción de TSH tras su inhibición crónica.

2. **Tiroiditis subaguda y tiroiditis crónica con hipotiroidismo transitorio:** consiste en un hipotiroidismo autolimitado que habitualmente ocurre después de un período transitorio de hipertiroidismo.

IV- **CONGÉNITO O CRETINISMO** (endémico o esporádico): Es la causa prevenible más habitual de retraso mental en el mundo.

## BOCIO SIMPLE

Es un agrandamiento glandular tiroideo que no es producido por procesos inflamatorios ni neoplásicos, ni está asociado inicialmente a tirotoxicosis o mixedema que puede cursar con eutiroidismo o con hipotiroidismo.

Puede ser endémico que es el que ocurre en una determinada región por factores etiológicos comunes y se presenta en más del 10% de la población o puede ser esporádico que es el que ocurre en áreas no endémicas, por factores que no afectan a la población general.

En la mayoría de los casos es de etiología desconocida y en los pocos casos donde se conoce la etiología responde a alteraciones de la síntesis de la hormona tiroidea ya sea por deficiencia de yodo, ingestión de sustancias bociógenas o defectos biosintéticos de la hormona.

Es decir que se encuentra alterada la capacidad de la glándula tiroidea para secretar hormonas activas. Cursa con niveles de TSH dentro de los límites normales por lo que se cree que la causa del agrandamiento glandular es una alteración de la respuesta de la estructura y funcionalidad de la glándula a niveles normales de TSH.

Si el trastorno sintético es muy grande y la respuesta compensadora no es suficiente el paciente desarrollará bocio e hipotiroidismo.

El bocio simple eutiroides no puede separarse del bocio con hipotiroidismo desde el punto de vista etiopatogénico.

## CUADROS CLÍNICOS

### HIPOTIROIDISMO

Si la enfermedad es leve, la presentación es sutil. Sin embargo, hacia el momento que se torna grave, todos los síntomas son manifiestos.

Cara inexpresiva, hinchada y pálida.

Piel fría y seca.

Cabello áspero, quebradizo y escaso.

Uñas engrosadas y quebradizas.

TCS engrosado y en muchos casos con edemas.

Voz ronca y de tono bajo.  
Habla lenta.  
Macroglosia.  
Alteraciones auditivas frecuentes.  
Procesos mentales alterados.  
Depresión frecuente.  
Actividad gastrointestinal disminuida, estreñimiento.  
La atonía de la vejiga es infrecuente.  
Hiporreflexia.  
Miocardiopatía dilatada.  
Derrame pericárdico, pleural y ascitis.  
Anemia, normocrómica y normocítica.  
Irregularidades menstruales.  
Letargia.  
Somnolencia.  
Intolerancia al frío.  
Síndrome del túnel carpiano.

### **HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

Son aquellos pacientes con aspecto clínico de eutiroideos pero que en el laboratorio presentan pruebas de disfunción tiroidea temprana.

En los casos leves la TSH en el suero y su respuesta a la estimulación con TRH aumentan, conservándose la concentración de T3 y T4 en el suero dentro de límites normales. Si la insuficiencia de la tiroides es más intensa, se reduce la concentración sérica de T4, aunque la de T3 es normal o casi normal por la mayor estimulación de TSH sobre T3 que T4 y posiblemente por la conversión más eficaz de T4 a T3.

El hipotiroidismo subclínico es muy frecuente en los pacientes con Enfermedad de Hashimoto y de Graves, tratados con yodo radioactivo o con cirugía. Esta anomalía constituye habitualmente una etapa evolutiva hacia el hipotiroidismo manifiesto.

### **MIXEDEMA**

Es un síndrome infrecuente que constituye la expresión extrema de hipotiroidismo grave y de larga evolución. Constituye una URGENCIA MÉDICA cuyo diagnóstico es clínico. Incluso con diagnóstico y tratamiento temprano presenta una mortalidad de hasta el 60%.

Es más frecuente en personas ancianas y en los meses de invierno.

Los factores precipitantes habituales incluyen infecciones pulmonares, enfermedades cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca congestiva.

Las características cardinales del coma por mixedema son: 1-hipotermia: que puede ser profunda, 2-depresión respiratoria y 3-pérdida del conocimiento.

### **CRETINISMO**

La incidencia de la disfunción tiroidea es de 1:4000 nacimientos.

1-**Cretinismo endémico**: se observa en regiones donde hay bocio endémico, se origina por deficiencia extrema de yodo.

2-**Cretinismo esporádico**: es una consecuencia del desarrollo anormal del tiroides, o el resultado de un defecto de la síntesis de hormona tiroidea y eso último genera bocio.

El cretinismo es detectable en el momento del nacimiento, pero casi nunca se identifica sino hasta los 2 a 5 meses de edad.

Sin tratamiento, el padecimiento origina cambios tan notorios que son inconfundibles.

Enanismo, con extremidades cortas.

Retraso mental, inactivo, impasible y apático.

Llanto inexpresivo.

Cara hinchada e inexpresiva.

Lengua agrandada que protruye a través de la boca.  
Ojos separados.  
Nariz chata.  
Escasez de vello.  
Piel amarillenta (por persistencia de la ictericia fisiológica), pastosa, seca y fría.  
Frecuencia cardíaca baja.  
Temperatura corporal baja.  
El cierre de las fontanelas está retrasado.  
Retraso en la erupción de los dientes.  
Estreñimiento frecuente.  
Hernia umbilical.

### **BOCIO SIMPLE**

Las manifestaciones clínicas del bocio simple eutiroideo van a depender del agrandamiento glandular tiroideo, el que genera trastornos estéticos y funcionales.

## **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE HIPOTIROIDISMO**

### **Concentración Sérica de TSH (hasta 6.5 uUI/l)**

La TSH se secreta de manera pulsátil y con un ritmo circadiano, son más altas durante el sueño, por la noche.

Es la determinación más útil en forma aislada, tanto para el diagnóstico del hipotiroidismo avanzado como el subclínico. Este último constituye una fase evolutiva del hipotiroidismo, en el que las anomalías estructurales o funcionales de la síntesis hormonal se compensan con la hipersecreción de TSH.

Se encuentra aumentada en el hipotiroidismo primario (tiroideo) y normal o baja en el hipotiroidismo secundario o terciario (hipotalámico o hipofisario).

En personas con función hipofisaria normal y secreción normal de TSH, la medición de esta última puede ser la prueba de función tiroidea más adecuada, porque la secreción de TSH está regulada por las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas.

### **T4 y T3**

T4: 4-12 ug/dl.

T3: 80-220 n/dl (100 veces menos que T4).

T3 inversa: 10-40 ng/dl.

La medición de la **concentración plasmática total de hormona** quizá no proporcione un cuadro exacto de la actividad del tiroides. Esta medición varía de acuerdo a la cantidad de globulina de unión a tiroxina (TBG) o a la afinidad de unión entre las hormonas del plasma y la TBG.

#### Incrementan la unión:

Fármacos: Estrógenos, metadona, clofibrato, 5-fluoracilo, heroína y tamoxifeno.

Factores sistémicos: Hepatopatías, porfiria, infecciones por HIV y herencia.

#### Disminuyen la unión:

Fármacos: Glucocorticoides, andrógenos, l-asparaginasa, salicilatos, ácido mefenámico, anticonvulsivos (fenilhidantoina, carbamazepina), y furosemida.

Factores sistémicos: herencia y enfermedades agudas y crónicas.

La **determinación de la tiroxina libre** (0.8-1.8 ng/dl) es muy engorrosa y frecuentemente en los laboratorios no se cuenta con esta prueba. Es lo que mejor se correlaciona con el estado metabólico del paciente.

El **índice de tiroxina libre** es un valor estimado que se calcula al multiplicar la concentración total de tiroxina por la proporción de unión a la TBG, el cual se calcula por el grado de saturación de la TGB.

El descenso de la T4 y T4 libre en el suero es frecuente en todas las variedades de hipotiroidismo.

En el fracaso tiroideo precoz, la T3 sérica se reduce en menor medida que la T4, debido probablemente a que la hipersecreción compensadora de TSH determina una preponderancia relativa de la secreción de T3, por lo tanto el dosaje de T3 no constituye un índice fiable para el diagnóstico de hipotiroidismo.

### **Prueba de estimulación con TSH**

Consiste en medir la secreción de TSH tras una inyección de TRH sintética. La TSH comienza a elevarse a los pocos minutos de la administración endovenosa de TRH en sujetos normales, alcanzando un máximo al cabo de 20 a 45 minutos y reduciéndose luego con gran rapidez.

Es una prueba menos útil para el diagnóstico de hipotiroidismo. El dosaje de TSH aumenta en los casos de hipotiroidismo hipofisario y tiroideo y no incrementa en los casos de hipotiroidismo hipotalámico. Aunque estas pruebas no son del todo fiables.

### **Dosaje de anticuerpos microsomales o antitiroglobulina o anticuerpos contra el receptor de TSH**

No valoran la función tiroidea, pero definen la naturaleza del trastorno y el grado de control de la enfermedad en algunos casos, ya que su disminución indica control de la enfermedad.

Se detectan títulos séricos elevados de anticuerpos microsomales o antitiroglobulina en la mayoría de los adultos con Enfermedad de Hashimoto y en muchos pacientes con hipotiroidismo tiroprivo primario o Enfermedad de Graves. En el último caso existen además anticuerpos contra los receptores de TSH en la membrana citoplasmática tiroidea. También se han detectado anticuerpos contra los receptores de TSH que en vez de ser activadores son inhibidores y por ello se desencadena un cuadro de hipotiroidismo.

### **Captación de yodo radioactivo por el tiroides**

Esta prueba es de poca utilidad en el hipotiroidismo. Puede ser de ayuda en el diagnóstico de bocio endotorácico,

La Asociación Americana de la Tiroides sugiere utilizar como métodos de diagnóstico del hipotiroidismo la valoración de **tiroxina libre (T4) y TSH**.

### **Otras manifestaciones del hipotiroidismo:**

Hipercolesterolemia: en los de origen tiroideo, pero no en los casos hipofisarios.

CPK elevada.

Aspartatotransferasa elevada.

Lactodeshidrogenasa elevada.

Anemia perniciosa: en un 12% de los pacientes con hipotiroidismo tiroprivo primario.

Aclorhidria.

Anticuerpos circulantes contra las células aprietales del estómago.

### **ECG:**

-los intervalos sistólicos se alargan,

-se prolonga el período eyectivo,

-hay bradicardia,

-disminución de la amplitud del QRS,

-aplanamiento o inversión de la onda Q.

## **ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Las hormonas tiroideas son determinantes cruciales del desarrollo normal, especialmente del SNC. En los adultos conservan la homeostasis del metabolismo, al afectar a casi todos los sistemas.

Las acciones de las hormonas tiroideas son mediados por receptores nucleares que se encuentran unidos a secuencias específicas de DNA (elementos de respuesta a hormona tiroidea) impidiendo su transcripción.

Cuando la hormona tiroidea se une al receptor, se desbloquea esa zona y se produce la transcripción de genes específicos que conducen a la síntesis de determinadas proteínas.

Sobre este receptor intranuclear actúa específicamente la triyodotironina y con mucha menos afinidad la tiroxina. Se podría considerar a esta última como un a “prohormona” y que la triyodotironina es esencialmente la responsable de todas las acciones de la hormona tiroidea .

Las hormonas tiroideas también tienen receptores de membrana (participan en el ingreso de la T3 a la célula, activan a la NaKATPasa e incrementan la captación de glucosa y aminoácidos), receptores mitocondriales (relacionados con el incremento de la termogénesis, incremento de la termogénesis e incremento de la fosforilación oxidativa) y receptores citoplasmáticos (que ligan a la T3 y representan una forma de almacenamiento de la hormona)

### **CRECIMIENTO Y DESARROLLO**

Las hormonas tiroideas son críticas en el desarrollo cerebral y la mielinización, y su carencia durante el período de la neurogénesis activa (hasta 6 meses postparto) conduce a retraso mental irreversible (cretinismo) y se acompaña de múltiples alteraciones morfológicas en el cerebro. De ahí la importancia de realizar el diagnóstico temprano de esta carencia y el reemplazo hormonal dentro de las primeras 2 semanas del nacimiento para de esa manera evitar la aparición de estos trastornos.

Además son hormonas fundamentales en el desarrollo de otros tejidos, lo que queda demostrado al observar los defectos que se presentan en los niños que desarrollan cretinismo.

### **ACCIÓN CALORÍGENA**

Al estimular la acción cardíaca, de los músculos, hígado y riñones produce un incremento del consumo de oxígeno. El 30 a 40% del incremento de este consumo se relaciona con el incremento de la actividad cardíaca.

Incrementan el gasto calórico.

### **EFFECTOS CARDIOVASCULARES**

Influyen sobre la actividad cardíaca por medio de efectos directos e indirectos.

Por acción directa regulan la expresión de genes que codifican para miosina y para la Ca ATPasa de miosina que origina cambios en la contractilidad.

De manera indirecta influyen debido a que la sensibilidad de los miocitos cardíacos a las catecolaminas aumenta en el hipertiroidismo y está deprimida en el hipotiroidismo, posiblemente debido a modificaciones de la expresión de receptores beta adrenérgicos miocárdicos. Esta es la base de la utilización de beta bloqueantes para aliviar algunas manifestaciones cardíacas del hipertiroidismo, como medicación sintomática.

### **EFFECTOS METABÓLICOS**

Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol hacia ácidos biliares, incrementan la unión específica de LDL por las células hepáticas mediante el aumento de los receptores. Esto genera una disminución de la concentración de colesterol.

La hipercolesterolemia es un dato característicos del hipotiroidismo.

Las hormonas tiroideas tienen acción permisiva sobre otras hormonas con acción lipolítica, produciendo un incremento de los AGL.

La tirotoxicosis es un estado de resistencia a la insulina.

Las hormonas tiroideas producen: 1-agotamiento del glucógeno (glucogenolisis), 2-incremento de la glucogénesis, 3-aumento de la absorción de glucosa en el intestino, 4-disminución de la captación periférica de glucosa (sin comprometerse la utilización de glucosa en el cerebro), 5-resistencia a la insulina, 6-incremento de la secreción de insulina y 7-aumento de los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos o desencadenamiento de diabetes mellitus en pacientes con prediabetes.

## **APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

### **BOCIO SIMPLE NO TÓXICO**

El objetivo es reducir el tamaño del bocio.

Para ello se debe eliminar los obstáculos externos para la síntesis hormonal (deficiencia de yodo o consumo de sustancias bociógenas) o aportar suficiente hormona exógena que inhibe la secreción de TSH y se induzca al reposo a la glándula tiroidea.

De elección es la administración de levotiroxina inicialmente a una dosis de 100 ug/día y se incrementa a lo largo de 1 mes hasta alcanzar un máximo de 150-200 ug/día.

La supresión completa se alcanza cuando los niveles séricos de TSH se reducen a menos de 0.1 mU/l.

Los resultados del tratamiento varían ampliamente.

Cuando se obtiene la regresión del bocio la dosis de levotiroxina se mantiene en cifras mínimas e incluso en algunos casos puede llegar a suspenderse.

Si el bocio recidiva es necesario volver a instaurar el tratamiento supresor y mantenerlo en forma indefinida.

El tratamiento quirúrgico del bocio simple no resulta fisiológico, aunque en algunos casos es necesario aliviar los síntomas obstructivos, sobre todo si estos persisten luego del tratamiento conservador.

En los casos en que se realiza una tiroidectomía subtotal, por la razón que fuere, se recomienda la administración de levotiroxina a dosis habituales, para de esta manera inhibir la hiperplasia regenerativa y evitar la recidiva ulterior del bocio.

### **HIPOTIROIDISMO (HORMONOTERAPIA DE RESTITUCIÓN DEL TIROIDES)**

La **tiroxina o levotiroxina sódica (T4)** es la hormona más adecuada para la restitución hormonal en los casos de hipotiroidismo debido a su potencia constante y a su acción prolongada.

La tiroxina se absorbe en el intestino, siendo la absorción variable e incompleta (50 a 80%).

Se incrementa cuando se la administra lejos de las comidas y disminuye cuando se la administra con otros fármacos como sucralfato, hierro, hidróxido de aluminio o resinas de intercambio.

Presenta una vida media de 6 a 7 días, por lo que se alcanza un estado estable de la hormona luego de la variación de la dosis recién al cabo de 4 a 6 semanas, por lo que no deben hacerse controles de los niveles hormonales antes de ese tiempo. En presencia de hipertiroidismo la vida media se acorta a 3 a 4 días en tanto que en el hipotiroidismo se prolonga a 9 a 10 días, probablemente por encontrarse alterado el metabolismo de la hormona.

El objetivo de la terapéutica de restitución con levotiroxina sódica es lograr valores de TSH dentro del rango normal ya que la inhibición excesiva desencadenaría el desarrollo de osteoporosis y disfunción cardíaca.

Se aconseja comenzar con una dosis diaria de levotiroxina sódica de 25-50 ug y luego incrementar en forma progresiva la dosis a una tasa de 25 ug/día cada algunos meses, hasta que los valores de TSH se normalicen. La dosis promedio para un paciente de 68 Kg es de 112 ug/día. En individuos jóvenes y sanos se aconseja iniciar la terapéutica de restitución con dosis completas.

En personas ancianas o cardiopatas previos las dosis diarias aconsejadas suelen ser menores para evitar exacerbaciones de las cardiopatías preexistentes o desencadenar aquellas no diagnosticadas. Se aconseja iniciar la terapia con levotiroxina sódica a una dosis de 12.5 a 25 ug/día con incrementos de 12.5 a 25 ug cada 6 a 8 semanas. La dosis promedio para este tipo de pacientes suele ser de 25 ug/día.

La terapia con levotiroxina se debe controlar mediante: 1- control clínico, 2- dosaje de TSH en el suero, debe llegar a valores normales. Cuando está elevado quiere decir que la dosis es muy baja y cuando está muy baja es por dosis excesiva y dosaje de T3: la elevación de T3 indica tratamiento excesivo.

La administración de levotiroxina sódica puede interrumpirse periódicamente cuando alguna circunstancia lo requiera: enfermedades médicas o quirúrgicas que impidan la ingesta del medicamento.

Es poco probable que la interrupción de la terapia de sustitución por algunos días tenga consecuencias metabólicas importantes.

Cuando la interrupción debe realizarse por más días, es posible administrar levotiroxina por vía parenteral (no se dispone de esta presentación en la Argentina) con la salvedad de reducir la dosis oral diaria del paciente en un 25 a 50%.

La **triyodotironina o liotironina sódica (T3)** como se encuentra unida a las proteínas plasma con menor afección la vida media es más corta y sería de elección en aquellos casos en que se requiere un inicio de acción más rápido, por ejemplo en los casos de coma mixedematoso o para preparar a un paciente con cáncer de tiroides para el tratamiento con yodo radioactivo.

La liotironina sódica es menos útil para la terapéutica de restitución porque por su vida media corta debe ser administrada varias veces al día con incrementos transitorios de las concentraciones plasmáticas por arriba de los límites normales y además el costo es más elevado.

La dosis de restitución diaria promedio de la liotironina sódica es de 25 a 50 ug.

La producción diaria de tiroxina por el tiroides es de 70 a 90 ug en tanto que de triyodotironina es de 15 a 30 ug. Aunque el tiroides secreta triyodotironina, el 80% se genera a partir de la desyodación de tiroxina a nivel periférico.

La eliminación del yodo en la posición 5' o fuera del anillo conduce a la formación de triyodotironina y es la vía metabólica "activadora". El principal sitio de esta conversión fuera de la tiroides es el hígado.

Cuando se administra tiroxina a pacientes con hipotiroidismo a dosis que producen concentraciones plasmáticas normales de tiroxina, la cifra plasmática de triyodotironina también alcanza el límite normal.

Casi todos los órganos blancos utilizan la triyodotironina que deriva de la desyodación periférica de tiroxina, con excepción del cerebro y la hipófisis donde la conversión es local.

La eliminación del yodo de la posición 5 del anillo interno origina la T3 inversa o triyodotironina inactiva, es decir que no tiene actividad metabólica.

Normalmente el 41% de la tiroxina se convierte en triyodotironina, el 38% se convierte en T3 inversa y el 21% se metaboliza por otras vías, fundamentalmente el hígado.

Esta desyodación se produce por acción de una enzima denominada yodotiroxina-5'-desyodasa de la cual hay tres isoformas:

La **tipo I** se encuentra en el hígado, riñones y tiroides y origina la triyodotironina que se utiliza en casi todos los órganos blancos. Puede ser inhibida por diversos factores entre ellos el agente antitiroideo propiltiouracilo. En el hipertiroidismo presenta regulación "ascendente" y en el hipotiroidismo regulación "descendente".

La **tipo II** se localiza en el cerebro, hipófisis y en las ratas en la grasa parda y se encarga de aportar triyodotironina intracelular a esos tejidos. El propiltiouracilo no la inhibe. Se encuentra regulada por su sustrato por lo que se encuentra aumentada en el hipotiroidismo y disminuida en el hipertiroidismo.

La **tipo III** es la que origina la T3 inversa y se encuentra en placenta, piel y cerebro.

El hígado es el principal sitio de Metabolización de la hormona sin desyodación, sufren circulación enterohepática y un 20% de la dosis administrada se elimina por las heces.

La principal vía de Metabolización de la tiroxina es su desyodación a triyodotironina o a T3 inversa que a su vez se metabolizan dando origen a metabolitos inactivos que son constituyentes normales del plasma.

## **MIXEDEMA**

**1-Cuidado de sostén:** es la piedra angular de la terapéutica del mixedema: apoyo ventilatorio, restitución de la temperatura, corrección de la hiponatremia (producida por dilución), restitución de la temperatura y tratamiento del hecho precipitante.

**2-Corticoides:** debido a la coexistencia de una disminución de la reserva suprarrenal en un 5 a 10% de los casos de pacientes con mixedema, antes de iniciar la terapéutica con tiroxina se deben administrar corticoides por vía endovenosa.

**3-Hormonas tiroideas:** debido a que la absorción es incierta en todo el intestino por el marcado edema de la mucosa y a la gravedad del cuadro clínico del mixedema, las hormonas tiroideas de restitución deben ser administradas por vía endovenosa, aunque en la Argentina no se comercializa por esta vía. La dosis de hormona tiroidea depende de la estabilidad hemodinámica, presencia de cardiopatía coexistente y el grado de desequilibrio de electrolitos.

Si hubieran presentaciones endovenosas se debería administrar una dosis de saturación de 200 a 300 ug de levotiroxina, con una segunda dosis de 100 ug aplicada 24 hs más tarde. Junto con la primera dosis algunos

médicos aconsejan administrar liotironina, 10 ug por vía endovenosa cada 8 horas, hasta que el paciente se encuentra estable y consciente.

### **CRETINISMO**

Los resultados del tratamiento dependen del momento de iniciado la terapia. Debido a ello en numerosos países, y entre ellos en la Argentina se realizan pruebas sistemáticas de detección de hipotiroidismo en los recién nacidos, mediante el dosaje de TSH y tiroxina en sangre del cordón umbilical o la obtenida mediante la punción del talón (sugiere hipotiroidismo neonatal TSH >30 uU/ml y T4 <6ug/dl).

La terapéutica debe iniciarse antes de transcurridas las dos semanas de vida puesto que de esta manera se alcanza desarrollo físico y mental adecuado, de ahí que es tan importante la detección de los casos a través de las pruebas sistemáticas de los RN.

La terapéutica debe iniciarse antes de que aparezcan los síntomas. La necesidad más crítica de hormona tiroidea ocurre durante el período de mielinización del sistema nervioso central, alrededor del momento del nacimiento.

Si la terapéutica recién comienza una vez que los síntomas ya son evidentes no se superarán los efectos nocivos de la deficiencia de hormona tiroidea sobre el desarrollo mental.

El pronóstico también va a depender de la gravedad del hipotiroidismo en el momento del nacimiento, siendo más grave en pacientes con agenesia del tiroides.

Se recomienda una dosis diaria inicial de levotiroxina de 10 a 15 ug/Kg de peso. Las dosis para cada paciente se debe ajustar a intervalos de 4 a 6 semanas en los primeros seis meses, luego cada 2 meses durante el período de seis a dieciocho meses y luego a intervalos de 3 a 6 meses.

El objetivo es lograr cifras plasmáticas de tiroxina de 10 a 16 ug/dl y concentraciones séricas de TSH por debajo de 20 mU/L. Las cifras de tiroxina libre deben conservarse en el límite normal superior.

La terapéutica de reemplazo con hormona tiroidea debe valorarse mediante la evaluación del crecimiento físico, desarrollo motor, maduración ósea y progreso del desarrollo.

### **HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

Su tratamiento debe ser evaluado en forma individual. Puede ser de gran utilidad en pacientes que presentan hipercolesterolemia, algunos síntomas de hipotiroidismo, enfermedad tiroidea autoinmunitaria o hipotiroidismo con bocio subclínico.

### **HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO**

En las pacientes hipotiroideas que se embarazan es necesario incrementar la dosis de levotiroxina para conservar las cifras de TSH dentro del rango normal, debido a que el embarazo genera un incremento fisiológico de la globulina de unión a tiroideas inducidas por los estrógenos.

El embarazo puede desenmascarar un hipotiroidismo que se mantenía subclínico.

Es necesario dosar las cifras plasmáticas de TSH durante el primer trimestre de embarazo y vigilarlas cada 3 meses cuando existe hipotiroidismo documentado.

### **ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR**

Es la endocrinopatía más frecuente (4 a 7%) y predomina en el sexo femenino. Su frecuencia se incrementa con la edad.

Solamente el 8 a 10% de estos pacientes presentan cáncer de tiroides.

La valoración de los pacientes con enfermedad tiroidea nodular incluye:

1-Examen físico.

2-Análisis bioquímico de la función tiroidea.

3-Evaluación del potencial maligno del nódulo: mediante biopsia con aguja fina y gammagrafía, esta última para conocer la funcionalidad del mismo.

Si se trata de un **nódulo solitario benigno** una opción adecuada es la supresión de la liberación de TSH mediante la administración de levotiroxina. Esto se fundamenta en el hecho de que si se suspende la secreción de TSH tras la administración de levotiroxina el nódulo dejará de crecer o disminuirá de tamaño al no tener el efecto estimulante de la TSH. El éxito de este tratamiento varía entre el 0 a 68%, pudiendo

identificarse los pacientes que se irán a beneficiar mediante el dosaje de TSH y la realización de una gammagrafía.

Si se trata de un **nódulo autónomo** (TSH baja e hipercaptación del nódulo) la terapéutica de supresión con levotiroxina es inútil.

Los **nódulos funcionantes** tienen mayor posibilidad de respuesta. Una vez que se suprime la TSH debe realizarse una gammagrafía (gammagrafía de supresión). Si se observa una captación importante el nódulo no es sensible de supresión y debe suspenderse el tratamiento con levotiroxina.

Los **nódulos hipofuncionantes** poseen menos posibilidad de responder a la terapéutica de supresión. No obstante, se debe intentar supresión mediante la administración de levotiroxina durante 6 a 12 meses, y debe continuarse la administración mientras siga disminuyendo el tamaño del nódulo. Cuando el tamaño del mismo permanezca estable durante un período de 6 a 12 meses, se suspende la terapéutica y se observa el nódulo por si hay crecimiento recurrente, lo que hace necesario reinstaurar la terapéutica.

Cuando a pesar del tratamiento con levotiroxina se observa un crecimiento del nódulo, es necesario repetir la biopsia o proceder a la extirpación del nódulo o ambas cosas.

### **EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERPÉUTICA CON HORMONAS TIROIDEA**

Los efectos adversos ocurren por sobredosificación.

Cardiovasculares: Palpitaciones, Taquicardia, Arritmias e hipertensión arterial.

Digestivos: Diarrea

Metabólicos: Pérdida de peso, Sudoración, Fiebre, osteoporosis e hiperglucemia.

SNC: Insomnio, irritabilidad, nerviosismo, temblores.

Debilidad muscular

### **CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPÉUTICA CON HORMONAS TIROIDEAS**

Cardiopatías

Insuficiencia suprarrenal no compensada.

### **INTERACCIONES DE LA TERAPÉUTICA CON HORMONAS TIROIDEAS**

Las hormonas tiroideas aumentan los efectos de los anticoagulantes orales y glucósidos cardíacos.

Los andrógenos, salicilatos, glucocorticoides, difinilhidantoina y amiodarona alteran el metabolismo de las hormonas tiroideas y alteran además las pruebas funcionales.

La amiodarona tiene un alto contenido de yodo y genera:

-inhibición de la desiodaza tipo I: por lo que disminuye la producción de T3 e incrementa la proporción de T4 y T3 inversa.

-inhibición de la entrada de T3 y T4 en los tejidos periféricos.

-en los primeros tres meses incrementa la TSH por disminución de la conversión de T4 a T3 en la hipófisis.

-puede inhibir la unión de T3 a su receptor nuclear y puede ser responsable de efectos similares al hipotiroidismo.