

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 28:

FARMACOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Malgor-Torales-Valsecia

La glándula tiroides, produce dos tipos diferentes de secreción endócrina:

A. Las llamadas hormonas tiroideas": **tiroxina** (T4) y **triiodotironina** (T3). Fueron las primeras hormonas identificadas en esta glándula, son producidas por las células foliculares. Sus acciones fisiológicas primarias son las de estimular el crecimiento corporal, el desarrollo, la maduración neuromuscular, las oxidaciones celulares, y la termogénesis. Sus indicaciones terapéuticas se orientan básicamente al tratamiento de las distintas formas clínicas del hipotiroidismo.

B. La **calcitonina** que es una hormona hipocalcémica producidas por las células C, parafooliculares de la glándula tiroides. Esta hormona también se produce en cantidades menores en células C de las paratiroides y el timo. Además de la hipocalcemia, también produce hipofosfatemia y aumento de la excreción renal de Ca^{++} ; Mg y fosfatos. Interviene en la regulación del metabolismo del calcio juntamente con la paratohormona y la vitamina D, hormonas hipercalcémicas.

Siguiendo este orden se considerarán primeramente la Farmacología de las hormonas tiroideas y la de las llamadas drogas antitiroideas, fármacos eficaces para el tratamiento del hipertiroidismo.

TIROXINA Y TRIIODOTIRONINA

Química: T3 y T4 son aminoácidos yodados derivados de la tironina

La fórmula química de la T4 fue dilucidada en 1926 y un año después, los mismos investigadores Harington y Barger, la sintetizaron. Los derivados levógiros son los que poseen las acciones fisiofarmacológicas, metabólicas y calorigénicas de las hormonas tiroideas. Los derivados dextrógiros, principalmente la DT4, casi carece de acciones metabólicas y calorigénicas,

conservando algunas otras propiedades, como el efecto hipocolesterolemizante y los efectos eritropoyéticos. De acuerdo a su capacidad biológica para inhibir la secreción de TSH y corregir el hipotiroidismo, se estima que la DT4 sólo posee un 4 % de la actividad de la LT4. La LT3 es 4 veces más potente que la LT4 y proviene principalmente de la deshalogenación de la T4. La T3 reversa (rT3), 3,3', 5' triiodotironina, también producto de la deshalogenación de la T4 en los tejidos, presenta escasa actividad biológica, se forma fisiológicamente y parece ser una forma de regular o balancear las acciones catabólicas de la T3, que es la hormona tiroidea de mayor actividad.

Los precursores monoyodotironina (MIT) y ditriyodotironina (DIT), son precursores biosintéticos sin actividad hormonal.

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El único proceso orgánico en el que interviene el yodo es la síntesis de T3 y T4, tiene lugar en las células de los folículos tiroideos y sigue los siguientes pasos:

1- Captación de yoduros: El yodo ingresa con la alimentación en forma de sales yodadas I-, como yodo inorgánico. Una vez en la sangre, el yoduro sigue dos posibles destinos: 2/3 son filtrados por el riñón y excretados en la orina, y 1/3 es captado por la tiroides

La tirosina, el aminoácido precursor de las hormonas tiroideas, se encuentra en la tiroides como residuo de tirosilo, incluida en la molécula de una glicoproteína, la tiroglobulina (Tg), constituida a su vez, por dos subunidades de PM de 330.000 daltons cada una. La Tg es sintetizada en el retículo endoplásmico de las células del folículo glandular.

La Tg, puede almacenar cantidades grandes de hormonas tiroideas potenciales e inactivas, en el lumen del foliculo.

La Tg, se compone de cadenas polipeptídicas y unidades de carbohidratos. Estas últimas unidades se incorporan a la molécula en el aparato de Golgi de las células foliculares.

La tiroides capta el yoduro circulante por un mecanismo de transporte activo, concentrando el yodo, 50 a 100 veces más que la concentración plasmática. La captación de yoduros por la glándula es activada por la **tirotrofina** (TSH), y también existe un mecanismo de **autoregulación tiroideo** mediante el cual, cuando disminuyen las reservas de yodo tiroideo, aumenta la captación, y viceversa. El mecanismo de la captación de yoduros puede ser inhibido por iones de tiocianato y perclorato entre otros.

2-Yodinación de la tirosina : La yodación de la tirosina es catalizada por una enzima hemoproteica, ligada a la membrana celular, llamada peroxidasa, o yodoperoxidasa. La enzima que actúa en presencia de H_2O_2 , parece catalizar la yodinación de la Tg en la superficie apical de la célula tiroidea, inmediatamente antes de su almacenamiento en el lumen del folículo tiroideo. El yodo oxidado reacciona con la tirosina, dentro de la molécula de Tg, para formar 3 monoyodo tirosina (MIT) y 3-5- diyodotirosina (DIT). En una segunda reacción, dentro de la misma molécula de Tg, a partir de MIT + DIT se forma T3 y de DIT + DIT, se forma T4. Estas reacciones parecen estar catalizadas por la misma peroxidasa y se denomina **organificación del yoduro**. La Tg modifica su coeficiente de sedimentación, contiene en su estructura a las hormonas tiroideas y sus precursores, y es almacenada en el lumen del foliculo, constituyendo la substancia coloide.

3- Secreción de T3 y T4: El proceso secretorio cumple un camino inverso al anterior y en él, la proteólisis de la Tg es un paso importante. Se inicia por un mecanismo fagocitario que separa gotitas del coloide y la introducen al citoplasma, donde se funden con lisosomas que contienen proteasas, glicosidasas, y otras enzimas, catepsina B, catepsina D y Tiol - Tg- hidrolasa, que hidrolizan la Tg, liberando las

hormonas tiroideas y sus precursores. Los precursores son deshalogenados, y el yodo resultante es reutilizado en la síntesis hormonal. La T3, y T4, liberadas, pasan al torrente circulatorio. La producción diaria de T4 se estima en 70- 90 μg , y la de T3 en 15-30 μg .

En realidad, la mayor parte de la T3 existente en el organismo, se forma a partir del metabolismo de T4 y su conversión a T3 en los tejidos periféricos, con participación de la enzima 5'- deyodinasas. Esta enzima es inhibida por el propil tiouracilo, agente antitiroideo. La TSH (tirotrofina), estimula la degradación de la Tg y la secreción de las hormonas tiroideas.

Transporte de T3 y T4 en sangre: Las hormonas tiroideas circulan ligadas, en gran parte, a proteínas. T4 se une principalmente a la TBG (thyroxine binding globulin), también a la TBPA (thyroxine binding pre- albumin) y escasamente a albúminas. La T3, que tiene menor afinidad por las proteínas, se asocia principalmente a TBG y TBPA. La unión a las proteínas plasmáticas, protege a las hormonas tiroideas de la excreción y el metabolismo y les confiere una larga vida media plasmática, que para T4 es de 8 días aproximadamente y para T3 de 24 -28 hs. Solo el 0,03 % de T4 circula libre en plasma. La cantidad libre de T3, en plasma es de 0,2 al 0,5 %. De esta fracción libre dependen sus efectos fisiofarmacológicos, ya que es la que está disponible para atravesar las membranas y ejercer sus acciones celulares. La cantidad circulante de T4 en plasma, es de 8 μg /100 ml, y la de T3 es de 120 ng/100 ml.

La TBPA ha sido actualmente cristalizada, determinándose la secuencia de los aminoácidos que la componen, y su conformación tridimensional. Ello ha permitido usar a la TBPA como un modelo para estudiar las interacciones T3 - receptor.

Interconversión T4- T3 - r T3: Como vimos la T4, es deshalogenada por la 5'- deyodinasas, para formar T3. Esta conversión, y la circunstancia de que la T3 tiene una actividad biológica 8 veces superior a T4, ha llevado a postular que T3 sería la verdadera hormona tiroidea y T4 sólo una prohormona. Sin embargo hasta el presente, no puede descartarse que T4, tenga también actividad biológica intrínseca. La

rT3, tiene una escasa potencia biológica, y también es producida en los tejidos periféricos, a partir de T4. Se ha demostrado que, de acuerdo con las necesidades metabólicas del organismo, tiene preponderancia la conversión a una u otra forma de T3.

En condiciones normales, 30 % de la T4, es deshalogenada a T3, y 50 % a rT3. El ayuno determina un aumento de la conversión a rT3, como si fuera un medio para disminuir el catabolismo ante la situación de déficit alimentario. Lo mismo ocurre en la edad avanzada, los estados febriles, en enfermedades crónicas graves, la insuficiencia renal crónica, cáncer en estadios avanzados, y en cirrosis hepática. Es decir que parece existir una autoregulación de los procesos metabólicos de acuerdo a las necesidades orgánicas, a partir de la conversión de T4 a las distintas formas de T3. Estas formas de T3, existen en sangre circulante y también se generan intracelularmente, a partir de la T4.

Regulación del funcionamiento tiroideo : la anterohipófisis secreta la hormona reguladora específica: La tirotrofina, TSH. La secreción de TSH, está a su vez estrechamente controlada por la hormona liberadora de tirotrofina, TRH que aumenta o disminuye su secreción, de acuerdo a la cantidad de hormonas tiroideas circulantes.

La TSH estimula la captación y organificación del yoduro por la glándula, la síntesis de T4 y T3, y la proteólisis de la Tg. La TSH, si persiste en el tiempo, y a través del estímulo trófico, produce un incremento en la vascularización de la glándula, hiperplasia de las células tiroideas e hipertrofia glandular (efecto bociógeno).

La TSH activa, en las células tiroideas, a la adenilciclase y produce así un incremento del segundo mensajero: el AMPc. El nucleótido cíclico estimula la captación de yoduros, la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas.

Relación estructura química - acción farmacológica : Las hormonas tiroideas poseen una estructura L- alanina ($\text{CH}_2 - \text{CHN}_2 - \text{COOH}$), que es fundamental para el mantenimiento de los efectos farmacológicos. Los efectos se reducen si el isó-

mero es dextrógiro (D-alanina). El anillo aromático interno unido a la cadena lateral alanina, debe poseer en posición 3 y 5, dos moléculas de yodo.

Estas moléculas impiden la rotación del anillo fenólico alrededor del O_2 y mantiene en la molécula, la estructura en posición espacial oblicua con los dos planos de los anillos perpendiculares entre sí. En el anillo aromático externo, el agregado de I en posición 3'y 5' incrementa la actividad tiroidea, siendo el compuesto más potente la 3,5,3'- triiodotironina (T3). El grupo OH en posición 4' es esencial para el mantenimiento de las acciones farmacológicas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Prácticamente todos los efectos fisiofarmacológicos de las hormonas tiroideas se desencadenan como una consecuencia de la interacción de la T3 con receptores específicos nucleares ($\text{T}_3 \text{ R}$), que son proteínas no histonas, ligadas estrechamente al DNA de la cromatina nuclear. Existen dos tipos o formas de receptores para las hormonas tiroideas llamados $\text{T}_3 - \text{PA}$ y $\text{T}_3 - \text{R } \beta$.

En los mamíferos han sido aislados los dos genes que codifican estos dos diferentes receptores para T3. Pertenecen a un grupo de receptores que forman parte de una superfamilia de receptores nucleares para hormonas, que poseen características estructurales similares. Existen para las hormonas esteroides, para el ácido retinoico, la vitamina D, y para otros ligandos aún no

identificados claramente, además de las hormonas T3 y T4

Los receptores de esta superfamilia poseen en común : A) un sitio o porción de la proteína, rica en cisteína, cuya misión es coordinar la transcripción del DNA para formar la secuencia específica inducida por la interacción hormona - proteína receptora y B) Un sitio o dominio característico que le confiere la especificidad a una determinada hormona.

Es decir que, en esta superfamilia de receptores nucleares, variadas moléculas pueden reconocer un sitio común de unión para la interacción receptor - DNA, pero su alta especificidad está dada por el sitio -

dominio propio y característico de la hormona.

Los receptores para hormonas tiroideas son muy específicos sobre todo para T3, para la cual poseen una extremadamente alta afinidad. Se ha postulado que la afinidad para T3 es de 4 a 10 veces mayor que para T4. Como por otra parte, la concentración de T4 en el núcleo es siempre mucho menor que la concentración de T3, se presume que la actividad tiroidea está dada primariamente por T3.

La proteína receptora para T3 es exclusivamente nuclear y existe en las dos formas o tipos mencionados anteriormente.

El T3 -PA, es una proteína de PM 47.000 d. En el ser humano posee 408 aminoácidos ácidos, y es codificada por un gen presente en el cromosoma 17. El T3- R β , posee una gran homología con el anterior. Su PM es de 57.000 d., y posee 456 aminoácidos.

Los receptores nucleares de la superfamilia son codificados por diferentes tipos del protooncogene celular C - erb- A (C - eritroblastosis celular). La proteína celular C - erb - A es homóloga con otras proteínas producidas por el gen V -erb - A, que causa una forma de eritroleucemia o eritroblastosis aviar, de origen viral.

Todas las células blanco de las hormonas tiroideas contienen ambas formas de receptores para T3.

A pesar de su alta afinidad tienen una limitada capacidad ya que en cada núcleo celular existe un número constante y relativamente bajo de receptores: entre 2000 a 5000 por célula.

Si bien ambos tipos de receptores T3-PA y T3-R β existen simultáneamente, su nivel relativo de expresión puede variar sustancialmente en cada tipo celular, lo que puede traducirse en diferentes acciones fisiofarmacológicas. Así se ha postulado que el T3-PA existe predominantemente en el SNC y en menor concentración en otros tejidos pero no en hepatocitos. El T3-R β fue hallado en placenta, en varios otros sistemas y en los hepatocitos. Esto significa que existen variaciones en la distribución tisular de los diferentes tipos de receptores para T3, por lo que debe inferirse que, los efectos fisiofarmacológicos pueden estar mediados por receptores especí-

ficos para cada acción. Seguramente el progreso de la bioquímica farmacológica permitirá contar en el futuro con análogos selectivos de las hormonas tiroideas capaces de activar o bloquear acciones individuales de la T3.

Las formas levóginas de las hormonas tiroideas son las que poseen mayor afinidad y las que desencadenan los efectos más intensos. Las formas dextróginas de T3 y T4, la rT3 y el derivado TRIAC (ácido triiodotiroacético), poseen una menor actividad biológica general, aunque conservan la posibilidad de estimular algunos de los efectos farmacológicos de la T3.

La interacción de la T3 con el receptor específico, induce una modulación de la transcripción de genes involucrados y el incremento de la síntesis de RNAm, vía activación de la RNA polimerasa. Ello determina finalmente la síntesis de proteínas citosólicas de variada actividad,, responsables de los múltiples efectos hormonales.

La T3, reacciona con el "elemento de respuesta hormonal" del DNA ("hormonal responsive element" o HRE) en los sitios promotores de los genes, y regula la iniciación de la transcripción.

También fueron localizados receptores de membrana para T3 en las células sensibles, aunque su rol no está claramente definido. Parece que participan en una forma de ingreso de la T3 a la células, aumentando además la captación de glucosa, aminoácidos, y activando la Na- K ATPasa. La T3 también puede ingresar a las células por difusión simple. Finalmente, los efectos mitocondriales (termogénesis, aumento consumo de O₂, y de la fosforilación oxidativa) fueron también relacionados con la presencia de receptores para T3 presentes en la membrana mitocondrial.

En el citoplasma, la T3 se liga a una proteína específica, que no es un receptor sino una forma de almacenamiento, llamada CBP ("cytosol binding protein") o proteína ligadora citoplasmática. En el citosol también existen moléculas libres de T3, en equilibrio con la porción ligada a la CBP. El complejo CBP - T3 no ingresa al núcleo, a diferencia de lo que ocurre con las hormonas esteroides. Las moléculas libres

de T3 son las que ingresan al núcleo y desencadenan las acciones mencionadas.

Debe mencionarse como colofón de este análisis de los mecanismos de acción de la T3, que los receptores nucleares sufren el proceso de autoregulación en ascenso o en descenso ("up o down regulation"), mediante el cual el número de receptores nucleares disminuye en presencia de elevadas concentraciones de T3 y viceversa.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

1- Regulación del crecimiento, diferenciación y desarrollo

Estos efectos son más obvios durante la infancia y adolescencia temprana. El crecimiento corporal, el aumento lineal de los huesos largos y del esqueleto, la aparición y desarrollo de los dientes, etc. son T3-dependientes. En realidad, las hormonas tiroideas son responsables del crecimiento óptimo, el desarrollo, la maduración y el mantenimiento de la función de todos los tejidos orgánicos.

Los efectos sobre el crecimiento y desarrollo son debidos, al menos en buena parte, por una estimulación de la síntesis de la hormona de crecimiento o somatotrofina (ST) y de la somatomedina. Además, los efectos de estas hormonas son también estimuladas por T3 y T4, por lo que resulta evidente una acción sinérgica. Se ha postulado que los efectos de la ST sobre el crecimiento, son mediados, vía somatomedina, por factores insulinas-like, que se encuentran bajo control de la ST. La hormona de crecimiento activa la producción de somatomedinas en hígado y otros tejidos y estas a su vez estimulan el crecimiento en hueso, cartílagos, y músculos, particularmente. Las hormonas tiroideas también incrementan la actividad sérica de las somatomedinas y potencian sus efectos sobre el crecimiento de los cartílagos.

Además T3 y T4 interaccionan con otros factores de crecimiento como el EGF ("epidermal growth factor", factor de crecimiento epidermal) que incrementa sus niveles en varios tejidos, y aumenta su afinidad con sus receptores específicos por efecto de la T3. También la concentración del NGF ("nerve growth factor", factor de

crecimiento de nervios) es T3- T4 dependiente en varios tejidos. Así, se ha demostrado que el desarrollo del Sistema Nervioso Simpático o Adrenérgico, es dependiente del NGF y de las hormonas tiroideas que modulan los efectos del factor de crecimiento. Otros varios factores de crecimiento se hallan también involucrados con T3 - T4, incluso la eritropoyetina, cuya síntesis y sus efectos eritropoyéticos, en la médula ósea, son influenciados positivamente por las hormonas tiroideas.

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento, el desarrollo, y la maduración, son profundas y complejas sobre numerosos sistemas y órganos. La carencia de hormonas tiroideas, afecta marcadamente el crecimiento corporal y el desarrollo, dependiendo de la edad en que se produce. Si la falta de hormonas tiroideas ocurre congénitamente, el niño nace con un síndrome conocido por cretinismo, que se caracteriza por enanismo y retardo mental que si no se investiga precózmamente recién se pone de manifiesto después de los 6 meses de edad aproximadamente. El paciente tiene una actividad muy disminuida, cara inexpresiva, indiferencias, macroglosia, bradicardia, hipotermia, y escaso apetito.

La administración de T3 o T4, precoz, antes de la aparición de la sintomatología es capaz de evitar el desarrollo del cretinismo.

2- Acciones específicas sobre el SNC:

Las hormonas tiroideas, tienen efectos importantes sobre el crecimiento y maduración del SNC, en especial sobre los axones neuronales y dendritas. La mielinización de los nervios depende de la síntesis de mielina, que es estimulada por T3, por activación de la síntesis del RNAm de la proteína básica de la mielina, que es un componente esencial de la misma. 60 - 70 % del crecimiento y desarrollo del SNC post natal, ocurre durante los 2 primeros años de vida. Por eso, ante la deficiencia congénita de T3 - T4, el reemplazo hormonal iniciado inmediatamente después del nacimiento, minimiza o evita el cretinismo y el retardo mental. El diagnóstico de la carencia congénita de hormonas tiroideas, puede llevarse a cabo por determinación de los niveles de TSH o T4 en la sangre del cordón umbilical o de la obtenida por

punción del talón del recién nacido. Se estima una incidencia de disfunción tiroidea congénita de 1 cada 6000 nacimientos en los países occidentales.

La falta o deficiencia de hormonas tiroideas ocurrida después de los 3-4 años, no se asocia con retardo mental. En estos casos se produce un marcado retardo en el crecimiento corporal, del crecimiento de los huesos largos, dentición muy demorada, retardo o falta de desarrollo sexual (pubertad incompleta o ausente) y déficit del desarrollo y maduración orgánica general. Se ha postulado que un efecto fundamental de la T3 - T4, consiste en interrumpir la proliferación celular, y activar una serie de reacciones que inducen diferenciación celular.

3- Efectos sobre la generación de calor y termorregulación

La T3- T4, incrementan el metabolismo basal y el consumo de O_2 , sobre todo en algunos órganos (corazón, riñones, hígado, músculo estriado). El mecanismo de la acción calorigénica de la T3, no es bien conocido. Durante un tiempo se postuló que esta acción se desarrollaba principalmente por desacople de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, pero este mecanismo es actualmente discutido. La estimulación de la ATPasa de las membranas, o intracelular, producida por las hormonas tiroideas, puede producir calor. También las numerosas acciones metabólicas, aumento del consumo periférico de glucosa, gluconeogénesis, aumento de la respuesta lipolítica a otras hormonas, como las catecolaminas, estimulación del metabolismo del colesterol, pueden inducir un aumento del metabolismo basal. Además la intensa estimulación cardíaca que producen las hormonas tiroideas incrementan el consumo energético. Se estima que entre el 30 al 40 % del efecto calorigénico podría tener este origen.

4- Efectos metabólicos:

La T3 - T4 estimulan la conversión del colesterol en ácidos biliares y aumenta el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los hepatocitos, por lo que aumenta la fijación de esta fracción a los hepatocitos y disminuye la colesteroemia. Es interesante destacar que las formas dextrógiras de las hormonas tiroideas (DT3 - DT4), que carecen casi

completamente de acciones calorigénicas, conservan esta acción hipocolesteremiante, por lo que puede tener aplicación terapéutica, y la DT4 también tiene menores efectos cardiovasculares. T3 - T4, estimulan la acción lipolítica de otras hormonas, incrementándose los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres. Las hormonas tiroideas también producen un incremento del AMPc, posiblemente por inhibición de la fosfodiesterasa.

Además, actúan incrementando la síntesis proteica celular y mitocondrial y el transporte de aminoácidos en la membrana celular. Así mismo incrementan la absorción de carbohidratos en intestino, y alteran la curva de tolerancia a la glucosa. Posiblemente activan la glucosa - 6- fosfatasa y la glucogenólisis hepática.

La administración indiscriminada de hormonas tiroideas puede inducir hiperglucemia y desencadenar una diabetes, en pacientes pre-diabéticos o agravar una diabetes ya existente (diabetes metatiroidea).

5- Acciones sobre la Na^+ - K^+ - ATPasa y el transporte en las membranas celulares :

Las hormonas tiroideas estimulan la enzima $Na^+K^+ATPasa$, la "bomba de Na^+ ", lo que también resulta de un incremento del consumo de O_2 . Ha sido demostrado que el agregado de ouabaína, un inhibidor de la enzima $Na^+K^+ATPasa$, bloquea este efecto de T3 - T4 in vitro. Ha sido además postulado que esta acción ocurre por un aumento del número de unidades de la enzima, posiblemente como consecuencia del incremento de la síntesis proteica, vía transcripción del DNA nuclear. También puede ocurrir un efecto permisivo positivo de las hormonas tiroideas sobre la actividad de la $Na^+K^+ATPasa$.

Otro efecto es el incremento del transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, que aparentemente es independiente de la estimulación de la síntesis proteica y estaría relacionado con un incremento del número de receptores para T3 y T4 en la membrana celular.

6- Acciones cardiovasculares:

Las hormonas tiroideas ejercen importantes efectos sobre las funciones cardíacas y vasculares.

Efectos adrenérgicos: En el hipertiroidismo o en la sobredosificación con hormonas tiroideas, se observó una sintomatología compatible con un estado hiperadrenérgico: taquicardia, temblores, ansiedad, angina de pecho, arritmias, aumento del volumen minuto, retracción palpebral, aumento de algunos flujos sanguíneos, e hipertensión sistólica. Este efecto puede estar relacionado con un estado de hipersensibilidad simpática, producida por T3 y T4, o por una regulación positiva de los receptores beta- adrenérgicos del corazón con un aumento de la densidad de los mismos en los cardiocitos. En los estados hipertiroides, la administración de beta bloqueantes como el propranolol, inducen una evidente mejoría de la sintomatología mencionada, lo que ratifica el estado de supersensibilidad adrenérgica producido por las hormonas tiroideas.

Efectos sobre la contractilidad miocárdica: T3 -T4, producen un efecto inotrópico positivo, independiente de las acciones simpáticas. Este efecto sobre la contractilidad se observa incluso en animales con depósitos de noradrenalina deplecionados por reserpina, por lo que no se relaciona con este sistema. Como se mencionó anteriormente T3, regula a través de sus interacciones con los receptores nucleares, la expresión de genes sensibles a las hormonas tiroideas, particularmente en este caso, las isoenzimas que regulan la síntesis de miosina. T3 -T4 producen un incremento de la expresión del gen que codifica la síntesis de la cadena pesada de miosina alfa- (efecto inotrópico) y disminuye la síntesis de la cadena pesada de beta - miosina (inhibe contractilidad).

Paralelamente, por estos efectos, en la isoenzima, se incrementa la actividad de la $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$ de miosina, generándose el incremento de la fuerza de contracción miocárdica.

En el hipotiroidismo también se observa hipertrofia ventricular izquierda. La misma ha sido relacionada con el observado incremento del trabajo cardíaco y con las acciones estimulatorias sobre la síntesis proteica. Además existe un aumento de la relajación diastólica ventricular izquierda.

7- Acciones eritropoyéticas

Las hormonas tiroideas estimulan la eritropoyesis. Este efecto fue demostrado en animales de laboratorio y en el ser humano. En tal sentido, la asociación de anemia (microcítica, normocrómica usualmente) e hipotiroidismo ha sido reconocido desde hace muchos años. Lo mismo ocurre en casos de tiroidectomía total y por el contrario el hipertiroidismo o la administración de dosis altas de T3 - T4, producen estímulo a la producción de glóbulos rojos.

Algunos investigadores han correlacionado los efectos eritropoyéticos de las hormonas tiroideas con sus efectos calorigénicos, el aumento de las necesidades de O_2 y la creación de un estado relativo de hipoxia. Sin embargo, el efecto eritropoyético de T3 también se observa con las formas dextróginas (DT3 - DT4), que como es reconocido casi no poseen efectos calorigénicos.

La eritropoyetina (Ep) es la hormona renal cuya acción fundamental es estimular y regular la producción de glóbulos rojos. Otros investigadores han postulado que la T3 - T4, pueden producir sus efectos eritropoyéticos previa estimulación de la elaboración renal de Ep. por la hipoxia relativa creada en la célula renal peritubular encargada de la producción de Ep.

Este mecanismo de acción, aunque es el que cuenta con mayor aceptación, no ha sido aceptado totalmente. Los efectos eritropoyéticos de las hormonas tiroideas fueron también demostrados en ratas nefrectomizadas bilateralmente y sometidas a la administración de anticuerpos a Ep para anular cualquier interrelación con la producción o los efectos de esta hormona. Además T3- T4 también poseen efectos estimulantes de la producción de colonias de células eritroides en cultivos celulares de médula ósea, "in vitro", en condiciones aisladas de la elaboración renal de Ep.

Los efectos eritropoyéticos de las hormonas tiroideas, pueden hacerse evidentes en situaciones especiales, sólo cuando los niveles de la fracción libre en plasma de T3- T4 alcancen altas concentraciones (como cuando se anula la vía excretora por nefrectomía bilateral o severa insuficiencia renal) o en los medios de cultivo "in vitro". En cualquier caso, la trascendencia terapéutica de la acción eritropoyé-

tica de las hormonas tiroideas aún no fue totalmente clarificado.

USOS TERAPÉUTICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La indicación primaria de las hormonas tiroideas es el hipotiroidismo en sus diversas formas clínicas:

1- Hipotiroidismo: Es un síndrome que ocurre por deficiencia en la secreción de las hormonas tiroideas. Se manifiesta por una disminuida función en prácticamente todos los órganos y sistemas. La causa más común es la tiroiditis de Hashimoto, una enfermedad autoinmune que se desarrolla generalmente en pacientes genéticamente predispuestos. Otras causas de hipotiroidismo son la degeneración y atrofia de la glándula tiroidea (Mixedema), y el hipotiroidismo secundario a enfermedades de la hipófisis o hipotálamo, por déficit de TSH. También como consecuencia de radiaciones ^{131}I o rayos X, que producen destrucción de las glándulas y como consecuencia de los efectos de drogas anti-tiroideas. Más raramente por deficiencias enzimáticas pueden producir un déficit en la producción de hormonas tiroideas.

2- Bocio Simple: Ocurre más frecuentemente en algunas regiones por deficiencia en el aporte alimenticio de iodo (Bocio endémico). La síntesis de T3-T4 se compromete por falta de iodo en la dieta. Esta situación se corrige fácilmente con el agregado de iodo en la sal que se consume en la preparación de alimentos, obligatoriamente merced a disposiciones legales. En el bocio endémico la TSH se encuentra elevado en plasma.

3- Bocio nodular: Este bocio es frecuentemente productor de T3- T4 y causa de hipertiroidismo. Otras veces el bocio nodular no es funcionante, ocupa un lugar importante en la glándula, comprometándose la secreción hormonal. Con frecuencia los bocios nodulares no funcionantes, son malignos.

Debe efectuarse en este caso una punción - biopsia diagnóstica. Si no hay malignidad, entonces se puede proceder a su extirpación quirúrgica o/y administración de hormonas tiroideas.

4- Cretinismo: Ausencia congénita de hormonas tiroideas, que puede ocurrir por atireosis, agenesia o disgenesia tiroidea,

tiroides ectópicas no funcionantes o extrema deficiencia de iodo durante el embarazo. El éxito del tratamiento del cretinismo depende de la edad de inicio de la terapéutica de reemplazo hormonal. Si el tratamiento con hormonas tiroideas comienza inmediatamente después del nacimiento, el crecimiento, desarrollo y diferenciación física y mental es normal. En caso contrario se desarrolla enanismo y retardo mental irreversible. El diagnóstico puede efectuarse fácilmente determinándose los niveles de TSH y T3 - T4 en sangre del cordón umbilical o de la punción del talón.

Las dosis diarias de T4 por ejemplo, deben ser más altas cuanto menos sea la edad de comienzo del tratamiento ante la sospecha de cretinismo : 10 $\mu\text{g/kg}$ de LT4 de 0 a 6 meses ; 8 $\mu\text{g/kg}$ de 6 a 12 meses; 6 $\mu\text{g/kg}$ de 1 a 5 años ; 4 $\mu\text{g/kg}$ de 5 a 12 años; y 3 $\mu\text{g/kg}$ de 12 años en adelante.

Usos terapéuticos Hormonas tiroideas

1- Hipotiroidismo:

Tiroiditis de Hashimoto
Mixedema

Secundario:

Enf. hipofisarias o de hipotálamo.

Rayos x - ^{131}I

Drogas antitiroideas.

2- Bocio simple

3- Bocio nodular

4- Cretinismo : endémico o esporádico.

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los principales efectos adversos de las hormonas T3 - T4, son la consecuencia de sobredosis, de tal manera que los mismos pueden ser evitados.

Aparato cardiovascular: Los siguientes efectos deben ser investigados en el paciente y evaluados: taquicardia, palpitaciones, y arritmias de varios tipos (fibrilación auricular sería la más frecuente). En los ancianos con hipotiroidismo la dosificación de T3 - T4, debe ser progresivamente incrementada a fin de evitar complicaciones importantes como: severa angina de pecho, infarto de miocardio o muerte súbita de origen cardíaco, sobre todo en

casos de enfermedad cardíaca preexistente.

Sistema nervioso: Insomnio, estimulación psíquica, nerviosismo, irritación, y temblores, pueden ocurrir por sobredosificación de T3 o T4.

Efectos metabólicos: metabolismo basal elevado, incrementada producción de calor, hiperglucemia, sudoración aumentada, y mayor resistencia al frío, son efectos adversos observados si las dosis son excesivas.

Otros efectos: Moderada osteoporosis por incremento de la reabsorción ósea puede también observarse en tratamientos prolongados.

Interacciones entre drogas: T3 - T4 potencian la toxicidad de los digitálicos. Aumentan los efectos de los anticoagulantes orales (warfarina). Los derivados de las sulfonilureas y el clofibrato a su vez aumentan los efectos de T3 - T4. Los estrógenos incrementan las concentraciones de la TBG. También los andrógenos, salicilatos, glucocorticoides, y difenilhidantoína, pueden interferir con el transporte plasmático de las hormonas tiroideas, o su metabolismo y alterar las pruebas funcionales y el diagnóstico de padecimientos tiroideos.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS :

Son fármacos utilizados en casos de hipertiroidismo de la glándula tiroidea.

HIPERTIROIDISMO

Se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas que aparecen como consecuencia de un aumento de los tenores sanguíneos de tiroxina y triyodotironina libres.

Causas: Las enfermedades de Graves - Basedow y de Plummer, constituyen más del 95% de los casos de hipertiroidismo. Otras causas mas raras son la hipersecreción de tirotrófina por un adenoma hipofisario, los primeros estadios de una tiroiditis de Hashimoto, metástasis de un carcinoma tiroideo, etc.

La enfermedad de Graves - Basedow es una enfermedad inmunológica desencadenada por la producción de sustancias ca-

paces de mimetizar los efectos de la tirotrófina. Se caracteriza por hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía.

La enfermedad de Plummer o adenoma tóxico consiste en un núcleo glandular hiperfuncionante que se hace autónomo de la glándula y de los centros hipotalámicos e hipofisarios de control.

Existen tres posibilidades terapéuticas encaminadas a disminuir las concentraciones sanguíneas de las hormonas tiroideas.

- a) Drogas antitiroideas
- b) Iodo radioactivo
- c) Cirugía

A estos habría que agregar fármacos betabloqueantes y corticoides, que reducen los efectos periféricos de las hormonas.

Drogas antitiroideas : Se conocen bajo este nombre a aquellas drogas que bloquean la biosíntesis o secreción de las hormonas tiroideas.

Se clasifican de acuerdo al sitio en que ejercen su acción:

Derivados de la tiourea:

- (tioureilenos, tioamidas o tionamidas)
- Propiltiouracilo
- Metimazol (Danantizol R)
- Carbimazol

Ioduros y compuestos iodados

- Solución de Lugol (5 % de iodo + 10 ioduro k)
- Solución saturada de ioduro de ioduro de k
- Ácido iopanoico (Colesom R)
- Ipodato sódico (Biloptin R)

Iodo radioactivo

- Iodo 131

Inhibidores aniónicos

- Perclorato
- Pertechnato
- Tiocianato
- Fluoborato
- Fluosulfato
- Difluorofosfato
- Carbonato de litio

TIONAMIDAS

Mecanismo de acción:

Disminuyen la síntesis de las hormonas tiroideas, inhibiendo la enzima peroxidasa; de esta manera interfieren la oxidación del ion yoduro, bloquean la organificación del iodo y el acoplamiento de las yodotirosinas, fundamentalmente la formación de diiodotirosina. El propiltiouracilo y en mucho menor grado el metimazol inhiben la deiodinación periférica de T4 y T3. Estos agentes, no bloquean la captación de yoduro por la glándula. Como se altera la síntesis y no la liberación de la hormona el comienzo de la actividad de estos agentes es lento, requiriéndose de 2 a 4 semanas para agotar las reservas de tiroxina.

Farmacocinética:

El prototipo es el metimazol, que por otra parte es la única droga disponible en nuestro país. Se absorbe completamente por vía oral, se acumula fácilmente en la tiroides; su vida media es de alrededor de 6 hs. Se metaboliza parcialmente y se elimina por vía renal; cruza la barrera placentaria y es concentrada por la tiroides fetal; también puede encontrarse en la leche materna por lo que se sugiere que las mujeres medicadas con esta droga, no deben amamantar a sus hijos.

Reacciones indeseables:

Se calcula en un 3 a 4 % la frecuencia de efectos indeseables. La reacción adversa más común del metimazol es el prurito, acompañado de una erupción máculopapular y a veces de fiebre; puede ceder con antihistamínicos y no obliga a la suspensión del tratamiento. El prurito, las erupciones cutáneas y la leucopenia gradual, son las reacciones adversas más frecuentes. La fiebre, la hepatitis, la púrpura, la alopecia y las artralgias, son mas raras. La complicación más grave y potencialmente mortal, es la agranulocitosis, por ello se sugiere el recuento frecuente de glóbulos blancos en los primeros meses de tratamiento.

Usos terapéuticos:

Estas drogas se usan en el tratamiento del hipertiroidismo en las siguientes circunstancias: 1) como tratamiento definitivo de la enfermedad de Graves - Basedow para controlar el trastorno en espera de una remisión espontánea; 30 a 50 % de los pacientes, al cabo de un año de tratamiento pueden presentar una remisión; 2) junto con iodo radioactivo, para controlar

al paciente mientras se producen los efectos de la radiación; 3) como indicación previa al tratamiento quirúrgico.

La terapéutica definitiva del bocio nodular tóxico (Plummer), se realiza con iodo radioactivo o cirugía, dado que por sus características etiológicas no existen remisiones espontáneas.

IODUROS

Mecanismo de acción:

Las concentraciones elevadas de yoduros, influyen en todos los pasos del metabolismo del iodo en la tiroides: 1) puede limitar su propio transporte, a través de la célula folicular; 2) inhibe la organificación del iodo, y por lo tanto la biosíntesis hormonal (efecto Wolff - Chaikoff); 3) impide la liberación de hormona tiroidea inhibiendo la proteólisis de la tiroglobulina. Esta es la acción principal. El efecto clínico más importante de la concentración elevada de yoduro, es la inhibición de la liberación de hormona tiroidea. La liberación de hormona a la circulación se interrumpe rápidamente; el efecto máximo se logra después de 10 a 15 días de tratamiento continuo; 4) finalmente los yoduros reducen la vascularidad, dimensión y fragilidad de la glándula, cambios sumamente útiles para la mejor manipulación quirúrgica de la glándula.

Todos los efectos de las concentraciones altas de yoduros sobre la tiroides, son transitorios; con el tiempo, estas acciones desaparecen, por lo que el hipertiroidismo puede retornar a su intensidad inicial o hacerse más severo.

Efectos colaterales indeseables:

Las reacciones adversas son raras, pudiendo observarse gusto metálico, rinorrea, fiebre medicamentosa, y reacciones alérgicas.

Usos terapéuticos:

La solución de lugol es muy usada, consiste en 5 % de iodo, mas 10 % de yoduro de potasio; tiene 8 mg de yoduro por gota; también puede utilizarse una solución saturada de yoduro de potasio, que contiene 50 mg de yoduro de gota. El iodo se reduce a yoduro en el intestino antes de su absorción. Estas soluciones se usan en el hipertiroidismo en el período preoperatorio inmediato, como preparación para la tiroidectomía y junto con drogas antitiroideas

y propranolol en el tratamiento de la crisis tiorotóxica.

IPODATO SÓDICO

En etapa de investigación clínica en el tratamiento del hipertiroidismo, es un medio de contraste iodado que contiene 61.4 % de yodo. Inhibe la conversión de T4 a T3 en el hígado, riñón, hipófisis y cerebro. También inhibiría la liberación de hormona por acción del yodo liberado del ipodato; se utilizan dosis de 3 g, vía oral, cada 3 días.

YODO RADIOACTIVO

El yodo 131 es el único isótopo utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo; administrado oralmente como solución de yoduro de sodio, se concentra en la tiroides. Su efecto terapéutico depende de la emisión de rayos β pocas semanas después del tratamiento, se produce la destrucción del parénquima tiroideo.

INHIBIDORES ANIÓNICOS

Son aniones monovalentes que bloquean la captación de yoduros por la glándula, mediante la inhibición competitiva del mecanismo de transporte del anión yoduro. Prácticamente, no se utilizan en Medicina, salvo excepcionalmente con fines diagnósticos.

CALCITONINA

La calcitonina, secretada por las células C parafoliculares de la tiroides, es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos y PM 3600. Hormona hipocalcémica. El monómero humano de calcitonina tiene una

vida media de 10'; la calcitonina de salmón tiene una vida media más prolongada.

Acciones farmacológicas:

Los efectos principales de la calcitonina son, la reducción del calcio y el fósforo sérico, mediante acciones sobre el hueso y el riñón. Inhibe la resorción ósea, por medio de los osteoclastos. Con el tiempo, tanto la formación como la resorción están disminuídas. En el riñón reduce la reabsorción del calcio, fosfato, sodio, potasio, y magnesio. Estimula la formación de AMPc en hueso y riñón. Inhibe la destrucción ósea.

Reduce la secreción de gastrina y disminuye la excreción de ácido clorhídrico. La pentagastrina es un estimulante potente de la secreción de calcitonina.

Indicaciones terapéuticas:

La capacidad de la hormona para reducir agudamente la resorción ósea y limitar el calcio sérico, la hacen útil para el tratamiento de la enfermedad de Paget y la hipercalcemia del hiperparatiroidismo, hipercalcemia infantil, intoxicación por vitamina D, metástasis óseas osteolíticas y osteoporosis.

Regulación de la secreción:

La síntesis y secreción de calcitonina está regulada por la concentración plasmática del calcio. Cuando esta se eleva, aumenta la cantidad de calcitonina en el plasma.

Concentración plasmática de calcitonina: 100 pg/ml.