

Terapia tiroidea

Revisión

Los trastornos funcionales de la glándula tiroidea se cuentan entre los problemas más comunes del sistema endocrino. En concreto, se calcula que la disfunción tiroidea afecta al 10% de la población general. Es importante, por tanto, conocer a fondo las opciones de tratamiento disponibles para afrontar correctamente posibles consultas al respecto en el mostrador de la farmacia.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN

Doctora en Farmacia.

ELENA MARCOS

Licenciada en Odontología.

La tiroides es una glándula endocrina situada justo debajo de la nuez de Adán. Tiene un peso comprendido entre 15 y 30 g en el adulto y está formada por dos lóbulos en forma de mariposa a ambos lados de la tráquea, unidos por el istmo.

Esta glándula produce hormonas que son fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), además de participar activamente en otras funciones del organismo. Interviene en la producción de las hormonas tiroxina o tetrayodotironina (T_4) y triyodotironina (T_3), que derivan de la tirosina y que contienen cuatro y tres átomos de yodo, respectivamente.

Funcionamiento de la tiroides

La glándula tiroides está controlada por el hipotálamo y la pituitaria. La unidad funcional de la glándula es el folículo, constituido por una capa única de células epiteliales que rodea una cavidad, la luz folicular, ocupada por un coloide cuyo componente funda-

mental es la tiroglobulina. La tiroglobulina es una gran glucoproteína que secretan las células foliculares tiroideas y es almacenada en la luz de los folículos tiroideos. Cada molécula de tiroglobulina contiene 70 residuos de tirosina que se combinan con el yodo en la luz folicular para formar T_4 y T_3 . Las células tiroideas poseen en su membrana una bomba que transporta el yodo activamente hacia el interior celular, donde alcanza una concentración muy superior a la de la sangre. La peroxidasa tiroidea oxida el yodo y éste se une a los residuos de tirosina de la tiroglobulina dando lugar a residuos de monoyodotirosina y de diyodotirosina. El acoplamiento de dos residuos de diyodotirosina forma la T_4 , mientras que la unión de un residuo de monoyodotirosina y otro de diyodotirosina da lugar a la T_3 . La tiroglobulina penetra en la célula folicular donde es degradada por las proteasas lisosomales para liberar T_4 y T_3 a la sangre. Más del 90% de la hormona liberada corresponde a T_4 , sin embargo, el 80% de ésta es desyodada en los tejidos periféricos convirtiéndose en T_3 , que es la forma activa intracelular.

La síntesis de hormonas tiroideas está regulada enzimáticamente y precisa del yodo que se obtiene de la dieta en forma de yoduro. Cuando la ingesta de yoduro es baja, con la consiguiente reducción de su concentración plasmática, se reduce la síntesis de hormonas y aumenta la secreción de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) para promover la endocitosis del coloide, su digestión por enzimas lisosómicas y la liberación de T_4 y T_3 a la circulación. Por el contrario, el incremento del yoduro plasmático ejerce el efecto opuesto.

Las hormonas tiroideas inducen un aumento generalizado del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, regulando estos procesos en gran parte de los tejidos del organismo. Aumentan la termogénesis (producción de calor) y el consumo de oxígeno, lo que se manifiesta por un aumento del metabolismo basal.

Las hormonas tiroideas contribuyen al desarrollo de todos los órganos y tejidos y son esenciales para la mielinización y el desarrollo cerebral, por lo que su falta durante el período de neurogénesis activa (hasta seis meses postparto) conduce a retraso mental irreversible.

Ejercen una acción directa sobre las células, y por otro lado, influyen indirectamente en la síntesis de hormona del crecimiento y potencian sus efectos. Son fundamentales para la respuesta a la hormona paratiroidea y la calcitonina, así como para el desarrollo del músculo esquelético.

Anomalías

Las anomalías de la función de la glándula tiroidea representan algunos de los trastornos endocrinos más frecuen-

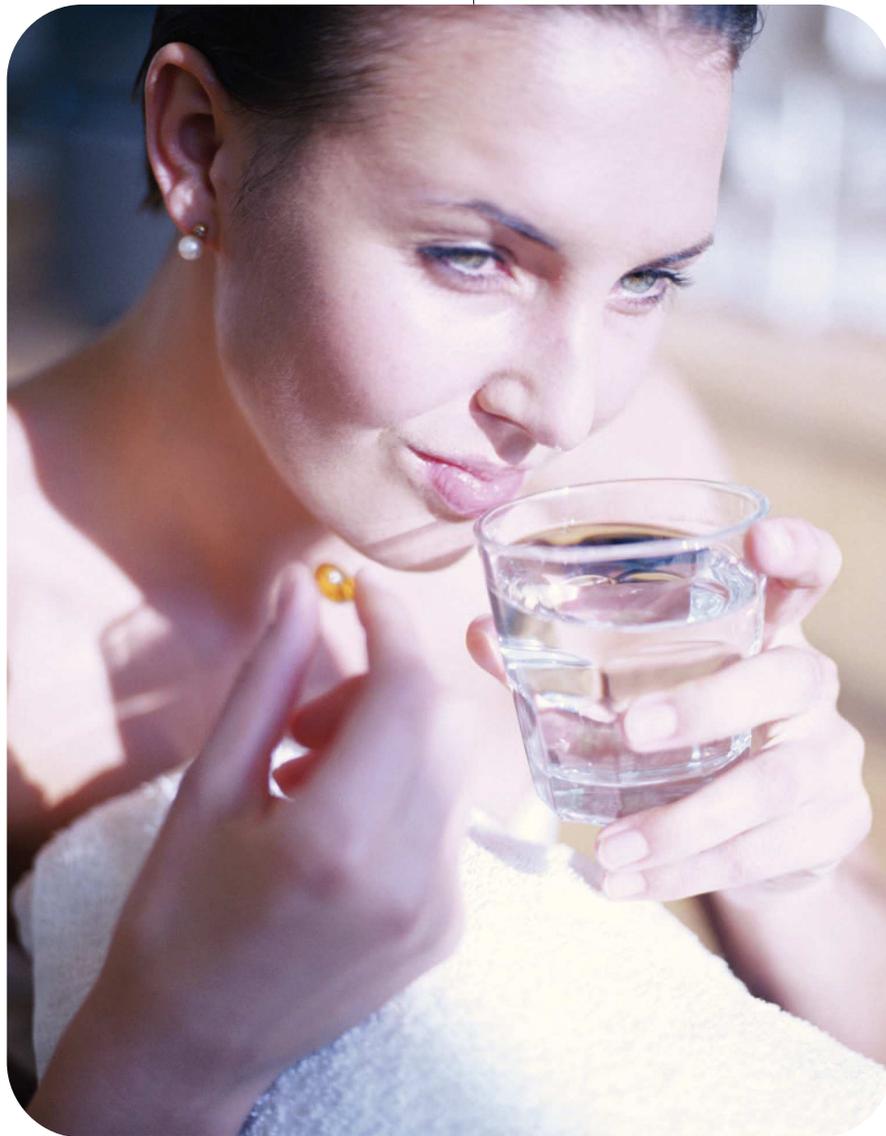
tes. La disfunción tiroidea es un importante problema de salud pública que afecta al 10% de la población general. En el hipotiroidismo (congénito o adquirido) la glándula tiroidea funciona inadecuadamente provocando una disminución de la producción de hormonas tiroideas. Por el contrario, el hipertiroidismo tiene lugar cuando la glándula tiroidea produce grandes cantidades de estas hormonas.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es el cuadro clínico que se desencadena como consecuencia de una actividad disminuida de la tiroides, y se define como una concentración baja de tiroxina (T_4) libre y un aumento en la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en plasma. Cuando se produce una disminución de las hormonas tiroideas la secreción de TSH aumenta con el fin de que la tiroides rinda plenamente para recuperar el nivel normal, situación que no se consigue cuando el hipotiroidismo se encuentra ya establecido. Por tanto, el hipotiroidismo se caracteriza por una disminución global de la actividad orgánica que afecta a funciones metabólicas, neuronales, cardiocirculatorias, digestivas, etc.

Causas

La causa más frecuente de hipotiroidismo es la tiroiditis linfocítica de Hashimoto, enfermedad autoinmunitaria crónica que da lugar a una destrucción progresiva de la tiroides por medio de anticuerpos que produce el sistema inmunitario frente a la tiroglobulina o algún componente del tejido tiroideo. El embarazo es una condición que parece



favorecer la aparición de este problema. Durante el embarazo aumentan las necesidades de T_4 por diversos motivos: se produce un paso de T_4 en pequeñas cantidades al feto a través de la barrera placentaria, aumentan las proteínas plasmáticas transportadoras y la actividad 5-desyodasa de la placenta. Por ello, a medida que se eleva la TSH hay una mayor demanda de T_4 .

Las intervenciones quirúrgicas de la tiroides por nódulos, hipertiroidismo o por carcinoma de tiroides son otras causas de hipotiroidismo. En estos ca-

sos, lo que conduce a una secreción insuficiente de hormonas tiroideas es la extirpación del tejido glandular. La administración de yodo radioactivo como tratamiento del hipertiroidismo o del cáncer de tiroides es igualmente causante de hipotiroidismo.

La ausencia congénita o los defectos del desarrollo de la glándula pueden producir hipotiroidismo congénito que es preciso detectar en el recién nacido y se caracteriza por un importante retraso del crecimiento y deficiencia mental.

Sintomatología

La instauración del hipotiroidismo es habitualmente lenta y progresiva. La sintomatología que se produce es consecuencia de una disminución de la actividad funcional de todos los sistemas del organismo: cansancio, intolerancia al frío, apatía e indiferencia, afectación mental, articulación lenta del lenguaje, voz grave y profunda, depresión, piel seca, cabello seco y quebradizo, fragilidad de uñas, palidez de piel, aumento de peso, estreñimiento pertinaz y somnolencia. En situaciones extremas puede evolucionar hacia insuficiencia cardíaca, hinchazón generalizada (mixe-dema) o insuficiencia respiratoria e incluso llegar al coma mixedematoso con pérdida de conocimiento.

Las alteraciones en la función tiroidea son muy frecuentes en el anciano y el hipotiroidismo tiene una prevalencia del 1-6 %. En el anciano hipotiroideo predominan las formas oligosintomáticas, en las que se ven afectados el aparato digestivo (estreñimiento, impactación fecal, incluso íleo paralítico y megacolon), el aparato cardiovascular (bradicardia, arritmias, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico) o el sistema nervioso (depresión, deterioro cognitivo) de forma aislada.

Tratamiento del hipotiroidismo

Ningún fármaco es capaz de estimular específicamente la síntesis o liberación de hormonas tiroideas. El único tratamiento eficaz para el tratamiento de esta enfermedad consiste en administrar dichas hormonas en forma de tratamiento de reposición. Así, se administra levotiroxina y triyodotironina (liotironina); la primera (T_4) es el fármaco de elección ya que presenta una vida media prolongada y en el organismo se transforma parcialmente en T_3 . Existen preparados comerciales para la administración oral que contienen entre 50-100 μg por comprimido. Una vez establecida la dosis adecuada, la evaluación clínica y la determinación de T_4 y TSH permiten el ajuste de la dosis. Sin embargo, la triyodotironina muestra una acción más rápida y una vida media más corta y, en general, se utiliza en tratamientos urgentes de hipotiroidismo severo que puede cursar con coma mi-

xedematoso y requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Finalmente, la asociación de T_4 y T_3 no ofrece ninguna ventaja, es más, puede provocar temporalmente niveles supra-fisiológicos de T_3 , con manifestaciones clínicas como palpitaciones.

Levotiroxina

La levotiroxina se absorbe fundamentalmente en el yeyuno proximal y medio, y dicha absorción se ve aumentada en el hipotiroidismo. La destrucción de la flora intestinal mediante antibióticos puede producir absorción de levotiroxina en el colon. Se absorbe mejor en ayunas que asociada a alimentos. Tras la ingesta de levotiroxina los niveles plasmáticos de T_4 alcanzan un pico máximo a las 2-4 h, con un incremento promedio de 10-15% sobre la concentración basal, mientras que el pico máximo de T_3 se alcanza más lentamente debido al tiempo que transcurre en la conversión de T_4 en T_3 .

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la levotiroxina son más frecuentes a dosis elevadas. Las más frecuentes son: adelgazamiento, ansiedad, palpitaciones, sudoración, taquicardia, hipertensión, dolor de cabeza, insomnio, fiebre, sequedad de piel y diarrea. Raramente puede producir erupciones cutáneas, infarto de miocardio y angina de pecho grave. Los síntomas de sobredosificación en tratamientos prolongados aparecen, generalmente, a las 1-3 semanas.

Dosificación

A continuación se analizan las dosis terapéuticas de levotiroxina adecuadas a cada circunstancia:

Hipotiroidismo primario. En el hipotiroidismo primario del adulto, la dosis inicial de levotiroxina debe ser pequeña (25-50 $\mu\text{g}/\text{día}$ de T_4) ya que el paciente hipotiroideo presenta un estado de hipersensibilidad por lo que existe riesgo de causar insuficiencia cardíaca o coronaria, sobre todo en pacientes ancianos, con hipotiroidismo de muy larga duración o con cardiopatía pre-

via. En los adultos, el hipotiroidismo que no se trata puede conducir a deficiencias mentales y físicas, y causar niveles de colesterol elevados que pueden producir enfermedades cardíacas. Sin embargo, en personas jóvenes o en las que el hipotiroidismo se ha desarrollado rápidamente, se puede empezar con una dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ de T_4 .

Hipotiroidismo subclínico. El abordaje del hipotiroidismo subclínico debe realizarse de forma individualizada según las características propias de cada paciente, y no necesariamente bajo esquemas fijos de determinados patrones terapéuticos. Los expertos recomiendan de forma unánime iniciar la terapia de reemplazo con hormona tiroidea en los casos con niveles de TSH superiores a 10 mU/L, los que presentan anticuerpos antitiroideos circulantes o los detectados en la infancia y adolescencia. El tratamiento se realiza con levotiroxina en dosis única vía oral, comenzando con 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y variando los requerimientos en función de la edad (en el anciano, se requiere un 50% de la dosis habitual del adulto). Por regla general, una dosis de 50-75 $\mu\text{g}/\text{día}$ suele ser suficiente para normalizar los niveles de TSH. No recomendándose dosis supresivas. Entre las 4-8 semanas de tratamiento se debe realizar una nueva determinación de TSH y una vez alcanzados los niveles deseados, bastará con un control anual.

Embarazo. En el embarazo, la levotiroxina debe ser administrada sobre todo en el primer trimestre ya que es una hormona crucial para el desarrollo neurológico, permitiendo así reducir el número de abortos espontáneos en dicho período. Las necesidades de levotiroxina aumentan tempranamente durante el embarazo en la mayoría de las mujeres con hipotiroidismo primario. Sin embargo, este incremento alcanza una meseta alrededor de las veinte semanas de gestación. En cualquier caso, la dosis necesaria se debe ajustar individualmente con el fin de alcanzar valores similares de TSH a los que se presentaban en la preconcepción. En caso de que la enfermedad se iniciara durante el embarazo es necesario mantener unos valores de TSH inferiores a seis IU/ml. En una persona con hipotiroidismo preexistente, la dosis se debe aumentar en un 50% más durante el

embarazo. Generalmente el aumento requerido por día es de 25-50 μg durante la gestación.

Hipotiroidismo congénito. Los recién nacidos con hipotiroidismo congénito necesitan dosis de levotiroxina mucho más elevadas que los adultos. La dosis inicial está comprendida entre 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso durante los primeros seis meses, y posteriormente se va disminuyendo conforme a los valores de T_4 y TSH.

Coma mixedematoso. Para el tratamiento del coma mixedematoso se exige el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos para corregir, además de la función tiroidea, las anomalías ventilatorias, cardiovasculares, termorreguladoras, hidroelectrolíticas e infecciosas que generalmente se producen. Se deben administrar al paciente 10 μg de T_3 cada cuatro horas por vía intravenosa hasta que éste pueda ser tratado por vía oral, ya que la T_3 atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la T_4 . Si no se dispone de T_3 se puede administrar T_4 por vía intravenosa a dosis elevadas comprendidas entre 300-500 μg en bolo único seguido de 50-100 $\mu\text{g}/\text{día}$ por vía intravenosa hasta que el paciente pueda ingerir oralmente.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo se define como una hiperproducción mantenida de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea. El término tirotoxicosis se utiliza para referirse a las manifestaciones bioquímicas y fisiológicas derivadas de un exceso de hormonas tiroideas en los tejidos. El término hipertiroidismo hace referencia al exceso de hormonas debido a una hiperproducción hormonal de la glándula tiroidea.

Hay varios tipos de hipertiroidismo, pero sólo dos de ellos son frecuentes: el bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves y el bocio tóxico nodular. Casi todos se deben a un exceso de formación de hormonas tiroideas. Por ello en la gran mayoría de ellos, el tamaño de la tiroides se encuentra aumentado, es decir, además de hipertiroidismo hay bocio. El bocio se aprecia como un aumento del volumen de la región anterior del cuello.

El bocio tóxico difuso es una enfermedad autoinmunitaria organoespecífica causada por anticuerpos estimuladores de la tiroides dirigidos contra el receptor de TSH. Puede dar lugar a la aparición de globos oculares prominentes (exoftalmos) posiblemente debido a la presencia de proteínas similares al receptor de TSH en los tejidos orbitales.

El bocio tóxico nodular obedece a una neoplasia benigna o adenoma, generalmente no se acompaña de exoftalmos y el hipertiroidismo, en estos casos, es más frecuente en personas de edad avanzada.

En otros casos el hipertiroidismo se debe a la inflamación de la glándula, que puede ser muy dolorosa y da lugar a la liberación de hormonas tiroideas debido a la rotura de las células que las contienen. Estos procesos de tiroiditis pueden estar causados por una infección viral y suelen acompañarse de fiebre y malestar general.

El hipertiroidismo puede presentarse a cualquier edad, y es más frecuente en el sexo femenino. Los niños recién nacidos de madres con enfermedad de Graves pueden presentar hipertiroidismo transitorio por paso trasplacentario de anticuerpos.

Sintomatología

Los síntomas del hipertiroidismo son consecuencia de la aceleración de las funciones del organismo. Las manifestaciones más comunes de hipertiroidismo son: nerviosismo, insomnio, palpitaciones, cansancio, sudoración, intolerancia al calor, temblor de manos, pérdida de peso junto con apetito aumentado y diarreas. En las personas ancianas se puede producir el llamado hipertiroidismo apático, en el que los síntomas se encuentran muy atenuados y a veces sólo se manifiesta por trastornos del ritmo cardiaco. Si el bocio alcanza un gran tamaño puede producir síntomas de compresión en el cuello como sensación de presión, dificultad para tragar alimentos o afonía.

Tratamiento del hipertiroidismo

El hipertiroidismo puede tratarse farmacológicamente o mediante cirugía.

Sólo cuando existen problemas mecánicos producidos por una compresión traqueal se acude a la cirugía mediante la extirpación de solamente una porción de la glándula tiroidea. Los fármacos antitiroideos pueden controlar el hipertiroidismo, sin embargo, la enfermedad no se cura ya que la farmacología no modifica los mecanismos autoinmunitarios subyacentes.

El tratamiento específico debe estar determinado por el estado general de salud e historial médico del paciente, el tipo de hipertiroidismo, el estadio de la enfermedad, la tolerancia a determinados medicamentos y las expectativas en el curso de la enfermedad.

Fármacos antitiroideos

En este grupo se encuadran medicamentos muy diversos:

Antitiroideos derivados de la tiourea (carbimazol, metimazol y propiltiouracilo). Inhiben la síntesis de hormonas tiroideas ya que inactivan la peroxidasa tiroidea impidiendo así la oxidación del yodo y, por tanto, su incorporación a los residuos de tirosina de la tiroglobulina; además bloquean el acoplamiento de los residuos de yodotirosina para formar T_3 y T_4 .

Los fármacos antitiroideos están indicados en el hipertiroidismo como tratamiento definitivo de la enfermedad de Graves, particularmente en niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas, y en el hipertiroidismo debido al bocio nodular tóxico para controlar la actividad tiroidea en espera de la intervención quirúrgica o del tratamiento con yodo radiactivo. El propiltiouracilo inhibe la desyodación periférica de T_4 a T_3 , por lo que es el antitiroideo de elección en las crisis tirotóxicas.

El efecto antitiroideo aparece tras un período de latencia de 1-2 semanas, ya que previamente tiene que agotarse la tiroglobulina almacenada, cuya vida media, además, es prolongada.

El objetivo del tratamiento con estos fármacos es conseguir el estado eutiroideo (situación clínica de normalidad en la función tiroidea) en unas 3-6 semanas, y una vez que se ha alcanzado se puede tomar la opción de seguir un tratamiento definitivo con radioyodo, un tratamiento quirúrgico o mantener el tratamiento con antitiroideos.

roideos de forma prolongada hasta alcanzar una remisión permanente.

Estos fármacos se absorben bien por vía oral. El carbimazol se convierte rápidamente en metimazol, que se distribuye en el agua corporal y presenta una vida media plasmática de 6-15 h. Aunque la vida media del propiltiouracilo es de 75 min y la del tiamazol, de 4-6 h, 100 mg de propiltiouracilo pueden inhibir el 60% de la síntesis durante 7 h, mientras que 10 mg de tiamazol inhiben el 90% de la síntesis durante más de 24 h. Por tanto, el primero se administra tres veces al día y el segundo una sola vez, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. Se metabolizan parcialmente en el hígado y se eliminan en parte por riñón en forma activa.

El metimazol y el carbimazol pasan a la leche materna y atraviesan la barrera placentaria con el consiguiente riesgo sobre la función tiroidea del feto, mientras que el propiltiouracilo lo hace en menor grado debido a su mayor unión a proteínas plasmáticas y a que se encuentra más ionizado a pH 7,4. Además, el propiltiouracilo es aproximadamente diez veces más potente que el tiamazol, y por ello es más recomendable su uso en la mujer embarazada y en el período de lactancia.

La reacción adversa más frecuente es la leucopenia, benigna y pasajera, que aparece en el 12% de los adultos y el 25% de los niños. También pueden presentarse erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, alteraciones gastrointestinales, artralgias y cefaleas, que requieren cambiar de preparado aunque existe sensibilidad cruzada hasta en el 50% de los casos. La reacción más grave es la agranulocitosis, cuya incidencia es inferior al 2%. Casi siempre sobreviene en las primeras semanas o meses de tratamiento, precedidos a veces de granulocitopenia, dolor de garganta y fiebre, reversibles al suspender el fármaco.

Yoduros. El yodo se convierte in vivo en yoduro (I^-), es decir, es reducido a yoduro en el intestino. Este I^- se comporta como un inhibidor transitorio de la liberación de hormonas tiroideas. Reduce significativamente la vascularización y endurece la consistencia de la glándula, disminuye el tamaño de las células y frena la respuesta a la TSH. El yodo interfiere en la captación activa de yoduro, en la formación de yodotirosina y yodotironina y en los meca-

nismos de endocitosis del coloide y liberación de hormonas.

El yoduro está indicado en la preparación de pacientes hipertiroideos para la cirugía y como parte del tratamiento para frenar las crisis tirotóxicas graves junto con el propranolol (bloqueador adrenérgico beta) y los fármacos antitiroideos.

El yodo habitualmente se administra por vía oral en forma de solución de Lugol o solución saturada de yoduro potásico. La dosis más recomendable está entre 50-150 mg/día de yoduro potásico. El yodo no se debe administrar durante un período superior a 1-2 semanas ya que se pueden producir fenómenos de escape y de reactivación tiroidea.

Tras la administración del yoduro, y de forma inmediata o varias horas después, pueden aparecer reacciones agudas de hipersensibilidad: angioedema, edema de glotis, exantema, fiebre farmacológica, lagrimeo o conjuntivitis.

Otros fármacos

En este apartado cabe hablar de bloqueadores adrenérgicos beta, diltiazem y glucocorticoides:

Bloqueadores adrenérgicos beta. Los bloqueadores adrenérgicos beta como el propranolol son útiles para disminuir muchos de los signos y síntomas del hipertiroidismo en los que interviene la hiperactividad simpática, como taquicardia, arritmias, temblor y agitación. Por tanto, reducen el temblor, la ansiedad, la retracción palpebral, la debilidad muscular, las palpitaciones, la frecuencia cardíaca, la sudoración excesiva y la excreción del calcio. Aunque su acción es rápida, se trata de un tratamiento estrictamente sintomático y parcial. Se emplean en la mayoría de los enfermos hipertiroideos durante el periodo inicial hasta la aparición del efecto de las tioureas; se utilizan solos en algunas situaciones de hipertiroidismo transitorio. La dosis de propranolol es de 40-80 mg cada 6-8 h. El nadolol (80 mg/día) y el atenolol (50-100 mg/día) presentan la ventaja de que se administran en dosis única.

Diltiazem. Este antagonista del calcio puede inhibir parcialmente los efectos periféricos de las hormonas tiroideas.

Tratamiento radioisotópico

El tratamiento radioisotópico es un tipo de radioterapia metabólica que consiste en la administración terapéutica de radioyodo ($I-131$, dosis de 5-15 mCi) para destruir parcialmente el tejido tiroideo hiperfuncionante. Es el tratamiento indicado en la enfermedad de Graves y el bocio tóxico multinodular, y en las recidivas del hipertiroidismo tras el fracaso del tratamiento farmacológico o quirúrgico.

El tratamiento con radioyodo debe de realizarse en el Servicio de Medicina Nuclear de un hospital.

Se utiliza en los pacientes que no toleran los bloqueadores beta. Puede producir una mejoría clínica en los pacientes hipertiroideos semejante a la que producen los bloqueadores adrenérgicos beta. La dosis es de 60 mg por vía oral, cuatro veces al día.

Glucocorticoides. Los glucocorticoides inhiben la conversión periférica de T_4 a T_3 , y en pacientes con Graves inhiben la secreción hormonal. Se utilizan en casos severos aunque su eficacia real es dudosa. Son útiles en el hipertiroidismo producido por el fármaco amiodarona (antianginoso, efectivo en una amplia variedad de arritmias ventriculares y supraventriculares). La dexametasona inhibe la secreción glandular de T_4 y su conversión en T_3 produciendo un rápido alivio de la crisis tiroidea. Se administra a la dosis de 2 mg cada 6 h. Cuando se administra conjuntamente con yoduros y propiltiouracilo a un enfermo con tirotoxicosis grave se alcanza un rápido descenso de la T_3 plasmática que se normaliza en 24-48 h. □

Bibliografía general

- Álvarez P, Isidro ML, Cordido F. Hipertiroidismo. Guías Clínicas. 2004;31.
 Flórez J. Farmacología Humana (4.ª ed). Barcelona: Masson; 2003.
 Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. 2005;4.
 Suárez B. Hipotiroidismo subclínico: ¿Controversia o consenso? Revisión en Medicina Interna basadas en la evidencia. 2008;4.