

FARMACOLOGÍA I

FARMACOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y DE LAS DROGAS ANTITIROIDEAS

*Florencia Cahn, Tomás Maresca, Ignacio
Perez Tomasone*

2004

Índice:

Introducción.....	2
Síntesis de las hormonas tiroideas.....	2
Acciones de las hormonas tiroideas.....	6
Hipotiroidismo.....	8
Farmacocinética de las hormonas tiroideas.....	9
Hipertiroidismo.....	10
Drogas antitiroideas.....	10
Drogas que disminuyen la síntesis de hormonas tiroideas.....	11
Drogas que disminuyen la liberación de hormonas tiroideas.....	13
Drogas que inhiben la conversión periférica de T ₄ a T ₃	14
Drogas que inhiben las acciones periféricas de las hormonas tiroideas.....	14

FARMACOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y DE LAS DROGAS ANTITIROIDEAS

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides, como otros órganos endocrinos, puede secretar hormonas en menor o mayor cantidad, producto de distintas condiciones fisiológicas o patológicas. En este capítulo repasaremos primero la síntesis y acciones de las hormonas tiroideas. De esta forma, será mucho más simple para el lector comprender los distintos tratamientos en la patología tiroidea.

En cuanto a la historia podemos recordar que Murray en 1891 al advertir que Betancourt y Serrano de Lisbon habían informado la mejoría de un paciente mixedematoso luego del trasplante de una glándula tiroides de oveja bajo su mama, encontró esto razonable para creer que la misma mejoría podría producirse mediante la inyección de un extracto de glándula tiroidea. Murray remojó los cortes de tiroides de oveja en glicerina fenolizada durante 24 horas, los filtró a través de un pañuelo esterilizado y los inyectó en una mujer mixedematosa. Las inyecciones repetidas, trajeron una mejoría clínica evidente. Luego se administraron estas preparaciones por boca. Actualmente, han sido reemplazadas por hormonas puras T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina).

Hormonas Tiroideas

La glándula tiroides de un adulto pesa 15-20 g, contiene dos lóbulos unidos por un istmo y se sitúa inmediatamente por debajo y por delante de los cartílagos laríngeos. Es la fuente de dos tipos de células con función endocrina. Por un lado, las células foliculares que producen hormonas fenólicas de bajo peso molecular, derivadas de la Tirosina: Tiroxina y 3,5,3'-triyodotironina, denominadas genéricamente hormonas tiroideas, que son esenciales para el crecimiento y desarrollo normales y tienen importancia en el metabolismo de energía.

Por otro lado, las células C o Parafoliculares segregan la calcitonina, un polipéptido que interviene en el metabolismo del calcio.

Dicha glándula se encuentra bajo la regulación del Eje Hipotálamo-Hipofiso-Glandular. El Hipotálamo segrega la hormona liberadora de Tirotrófina (TRH), tripéptido cíclico que actúa sobre receptores adenohipofisarios estimulando la liberación de Tirotrófina (TSH) y prolactina. La TSH interacciona con receptores en la glándula tiroides acoplados a la adenililciclase desencadenando la formación local de AMPc. Como resultado de esta interacción se va a ver estimulada la síntesis y liberación de hormonas y el tropismo y vascularización de la glándula.

Síntesis de Hormonas Tiroideas

Las Hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan como residuos de aminoácidos de Tioglobulina, glucoproteína que constituye la mayor parte del coloide folicular de la glándula.

Los principales pasos en la síntesis, el almacenamiento, la liberación e interconversión de hormonas tiroideas son:

A) CAPTACION DE YODURO.

El yodo ingerido en la dieta alcanza la circulación en forma de ion yoduro. La cantidad mínima de yodo en la dieta para no producir trastornos en la glándula (bocio y cretinismo) es de 50 microgramos/día.

La captación de yoduro por la glándula tiroidea es mediado por un transporte activo ya que éste ingresa a la glándula en contra de un gradiente de concentración (el cociente yodo en tiroidea / yodo libre en plasma es de 30 aproximadamente). Para dicho transporte activo utiliza una bomba ligada a la ATPasa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ dependiente, ubicada en la membrana basal, que es estimulado por la Tirotrófina y controlado también por un mecanismo autorregulador, las reservas disminuidas de yoduro en la glándula aumentan la captación de este último y el aporte excesivo la disminuye. La glándula puede alcanzar concentraciones de yoduro tan elevadas como 200 veces la concentración plasmática.

Una vez dentro del citoplasma de la célula folicular, el yoduro atraviesa la membrana apical para llegar al coloide, sustancia que se encuentra en el lumen folicular y que contiene tiroglobulina, proteína fundamental para la síntesis de hormonas tiroideas.

B) OXIDACIÓN DEL YODURO (ORGANIFICACIÓN).

La oxidación del yoduro (I^-) hacia su forma activa (yodo orgánico I^2) se lleva a cabo mediante la peroxidasa tiroidea ubicada en la membrana apical, enzima que contiene un grupo hem y que utiliza como oxidante al peróxido de hidrógeno.

C) YODACIÓN.

Como se mencionó anteriormente la Tiroglobulina es el principal componente del coloide y es el precursor del cual se forman las hormonas tiroideas. Una vez organificado el yodo, por acción de la peroxidasa, se produce la yodinación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina. Como resultado se obtendrán monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT), en ambos casos el residuo de tirosina permanece unido a la molécula de tiroglobulina.

D) ACOPLAMIENTO.

Este paso es también catalizado por la peroxidasa tiroidea. De esta manera, algunos de estos residuos yodotirosilos transfieren su anillo fenólico y lo acoplan a otras moléculas de yodotirosina en la tiroglobulina para formar diyodotironina (T2), triyodotironina (T3) o tetrayodotironina (T4).

E) PROTEOLISIS DE LA TIROGLOBULINA Y LIBERACIÓN DE HORMONAS.

La tiroglobulina yodinada es almacenada en el coloide folicular aguardando el quinto paso en el cual se hidroliza la tiroglobulina. Una vez sintetizadas las hormonas, la tiroglobulina que las contiene junto con el coloide son endocitadas por un proceso de pinocitosis por la membrana apical de la célula folicular. Este mecanismo es estimulado por la TSH. De esta manera, la tiroglobulina aparece en el citoplasma de dicha célula como gotas de coloide intracelular que se fusionan con lisosomas que contiene enzimas proteolíticas que hidrolizan a la tiroglobulina.

Producida la proteólisis de la tiroglobulina se obtendrán: T4, T3, DIT, MIT, fragmentos peptídicos y aminoácidos. Cabe destacar que cierta parte de la T3 que será liberada por la glándula deriva de la conversión a partir de la T4 por acción de la

enzima desyodasa. Las hormonas tiroideas se liberan por la membrana basal de la célula, dicho paso es estimulado por la TSH. Los MIT y DIT que han escapado al paso de acoplamiento no son desechados. Una deshalogenasa (yodotirosil deshalogenasa) en la glándula remueve sus átomos de yoduro liberándolos junto con tirosina los cuales son reutilizados para la síntesis de nueva hormona.

Es importante RECORDAR...

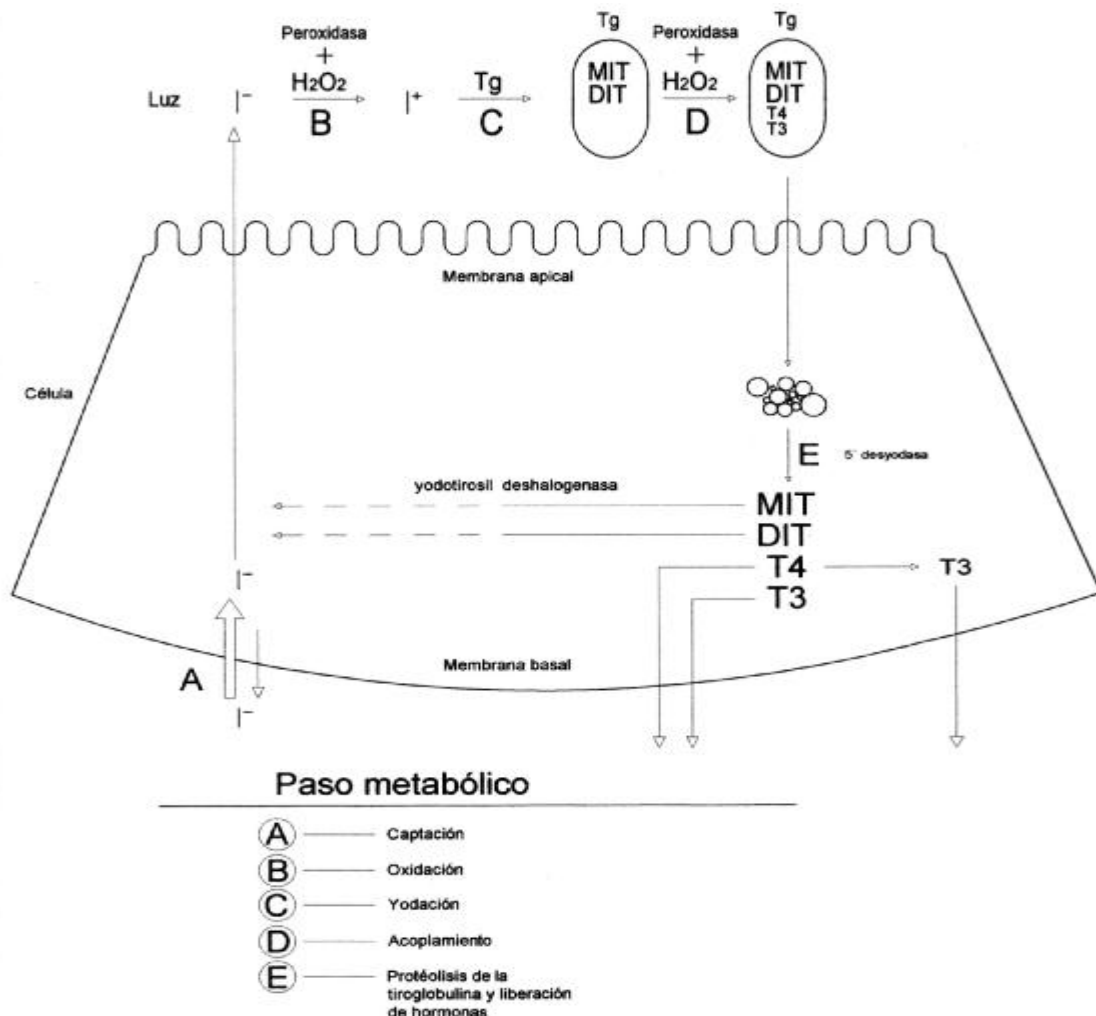
Dependen de la TSH:

- Ingreso de yoduro a la glándula.
- Pinocitosis del coloide.
- Crecimiento y vascularización de la glándula

Dependen de la peroxidasa tiroidea:

- Oxidación del yoduro.
- Yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina.
- Acoplamiento

.....a continuación esquematizaremos los pasos de la síntesis anteriormente mencionados.....



Conversión de tiroxina en triyodotironina en los tejidos periféricos

Diariamente, se producen 70 a 90 microgramos de tiroxina y 15 a 30 microgramos de triyodotironina. Si bien la glándula secreta cierta cantidad de T3, el 80 % de ésta deriva de la conversión periférica a partir de T4; esto es muy importante ya que si bien la glándula produce principalmente T4 la hormona metabólicamente activa es la T3. El paso metabólico para la transformación de T4 en T3 es llevado a cabo por la enzima desiodinasa tipo I que produce la eliminación del Yodo de la posición 5' del anillo externo de la tirosina. Puede también (por 5 de yonidación del anillo más interno) formar T3 reversa, sustancia inactiva. La de yonidación de T3 producirá la también inactiva T2. El principal sitio de conversión fuera de la tiroides es el hígado, Por lo tanto, la principal fuente de T3 en el plasma no es la hormona liberada desde la tiroides, sino la T3 que se origina de la de yonidación de la T4 en los tejidos periféricos. Esto es importante porque al administrar a un paciente hipotiroideo T4 también le estamos aportando indirectamente T3. No resulta así si indicáramos T3 solamente.

Casi todos los tejidos periféricos utilizan la T3 que deriva de la conversión de la T4 circulante. En cerebro e hipófisis existe generación local de T3 a partir de T4 por acción de la enzima desiodinasa tipo II.

El yoduro liberado durante la de yonidación de las hormonas en los tejidos periféricos retorna en su mayoría al plasma y es recaptado nuevamente por la tiroides, formando parte del pool de yodo junto con el que es ingerido con el agua y los alimentos.

La desiodinasa tipo I puede ser inhibida por: propiltiouracilo (PTU), propranolol, amiodarona, corticoides, ácido yopanoico y litio.

Transporte plasmático

Las hormonas tiroideas se encuentran en circulación unidas a proteínas plasmáticas, sin embargo, cabe recordar que las que tienen actividad biológica son las moléculas libres.

El principal transportador de hormonas tiroideas es la globulina fijadora de Tiroxina (TBG), glucoproteína que se une con gran afinidad a T4 y con menor a T3. Otra proteína transportadora es la Transtiretina (prealbúmina ligadora de T4, TBPA), que se une exclusivamente a T4.

Por último, la albúmina se une a ambas hormonas con gran capacidad. La hipoalbuminemia se asocia a valores de T3 y T4 totales bajas pero las concentraciones de hormona libre son normales.

Cuando existe alguna alteración en las concentraciones de TBG pueden existir alteraciones en la cantidad total de hormona tiroidea, pero la concentración de hormona libre se mantendrá intacta y la TSH normal.

- AUMENTO DE TBG
 - Hiperestrogenismo: embarazo, recién nacido, anticonceptivos orales.
 - Tamoxifeno.
 - Aumento de la síntesis hepática o disminución del clearance: hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, porfiria.
 - Causa hereditaria.

- DISMINUCIÓN DE TBG
 - Hiperandrogenismo.
 - Disminución de la síntesis hepática.
 - Síndrome nefrótico y acromegalia.
 - Corticoides dosis altas.
 - Causa hereditaria.

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

DESARROLLO FETAL

Las acciones se inician en la primera mitad del embarazo (alrededor de la semana 11) y consisten en la estimulación del desarrollo cerebral y maduración del esqueleto. El déficit de hormonas tiroideas en esta etapa produce cretinismo, caracterizado por retardo mental y enanismo. Este cuadro clínico puede evitarse con el tratamiento precoz con hormonas tiroideas.

ACCIÓN CALORIGÉNICA

El efecto más característico de las hormonas tiroideas es el aumento del consumo de oxígeno y la producción de calor, principalmente a nivel de corazón, músculo esquelético, hígado y riñones. Se estima que el 30 al 40 por ciento del consumo de oxígeno tiene origen en la estimulación de la contractilidad cardíaca. Esto se lleva a cabo mediante dos mecanismos:

1) aumento de la síntesis de ATPasa Na^+/K^+ : al clivarse el ATP, parte de la energía se libera como calor.

2) Aumento de la actividad de enzimas preexistentes en la mitocondria.

Cabe aclarar que las acciones recién descritas no ocurren a nivel de cerebro, gónadas y bazo.

ACCIONES SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR

A este nivel tienen un efecto directo al aumentar la síntesis de la cadena pesada alfa y disminuir la de la cadena beta de la miosina con lo cual mejora la contractilidad cardíaca, también produce un aumento de la transcripción de la ATPasa de calcio; el efecto indirecto se da por inducir el aumento de los receptores beta 1 por *up regulation* heteróloga.

ACCIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Actúan en el desarrollo y la maduración nerviosa. Las hormonas tiroideas estimulan la mielinización del sistema nervioso mediante la regulación de la expresión de la proteína básica de la mielina, participan en la histogénesis de las neuronas, la proliferación de los capilares axónicos y la sinapsis.

ACCIONES ENDOCRINAS

Normalización de las funciones suprarrenales y de alteraciones menstruales producidas en el hipotiroidismo, determinando un normal desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

ACCIONES GASTROINTESTINALES

Estimulan la motilidad intestinal.

ACCIONES METABÓLICAS

1) Metabolismo de proteínas: a dosis bajas y fisiológicas estimulan la síntesis de proteínas, a dosis altas predomina el efecto catabólico con balance de nitrógeno negativo y pérdida de masa de tejido muscular.

2) Metabolismo de hidratos de carbono: estimulan la síntesis de glucosa (gluconeogénesis), potencian la acción glucogenolítica e hiperglucemiante de la adrenalina y aumentan la absorción de glúcidos por el tubo digestivo.

3) Metabolismo lipídico; acción lipolítica mediante la estimulación de la adenilato ciclasa a nivel de la célula adiposa; estimulan el catabolismo del colesterol debido a un aumento de los receptores para LDL en las células.

ACCIONES PULMONARES

Mantienen los flujos hipóxico e hipercápnico normales en el centro respiratorio para su funcionamiento normal.

ACCIONES HEMATOPOYÉTICAS

Aumentan el contenido de 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos, esto posibilita un aumento de la disociación de O₂ de la hemoglobina y -de esta manera- aumenta su disponibilidad en los tejidos.

ACCIÓN SIMPATICOMIMÉTICA

Como ha sido mencionado, las hormonas tiroideas producen un up regulation beta 1 heteróloga; esto hace que todas las funciones simpáticas estén exacerbadas, sobre todo a nivel cardiovascular, muscular y del tejido adiposo.

ACCIONES ESQUELÉTICAS

Estimulan el recambio óseo, la reabsorción ósea y la formación de hueso. A su vez, estimulan el crecimiento lineal de los huesos y la erupción dentaria en el infante.

ACCIONES NEUROMUSCULARES

El exceso de hormonas tiroideas produce un aumento en el recambio de proteínas y pérdida de tejido muscular que produce distintos tipos de miopatías. También existe aumento de la velocidad de contracción y relajación muscular.

TIROIDES Y REPRODUCCIÓN

El exceso de hormonas tiroideas antes de la pubertad, da como resultado un retraso en la maduración sexual y, en la mujer, atrasa la aparición de la menarca.

TIROIDES Y EMBARAZO

Durante el embarazo hay un aumento de la captación de yodo por la tiroides como así también un aumento del tamaño de la glándula a causa de la hiperplasia y del aumento de la vascularización (bocio). Esto se debe a que la placenta segrega sustancias con actividad estimulante sobre la glándula tiroides, estas sustancias son: la tirotrófina coriónica y la gonadotrofina coriónica humana (HCG). El aumento de la actividad tiroidea es compensado por un incremento en la producción de TBG gracias

a los estrógenos. Cabe aclarar que si bien en el embarazo la T3 y T4 totales se encuentran aumentadas, la cantidad de hormona libre NO se modifica.

HIPOTIROIDISMO

Las hormonas tiroideas se utilizan en forma terapéutica, profiláctica y diagnóstica. En el primer caso es indicado para el hipotiroidismo, patología que recordaremos brevemente.

El hipotiroidismo es la situación clínica que denota la falta de hormona tiroidea en el organismo. En cuanto a la etiología, las causas tiroideas primarias constituyen un 95 % de los casos, siendo la patología más frecuente la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad autoinmunitaria que suele asociarse con una glándula fibrótica y retraída con poca o ninguna función. Otra causa de importancia es la ablación quirúrgica o con yodo radiactivo por hipertiroidismo, que como consecuencia indeseada provoca una falta de hormona que deberá ser reemplazada. En cuanto a la falta de yodo en la ingesta, disminuirá la hormonogénesis tiroidea lo que provocará la liberación de TSH que, a su vez, aumentará de tamaño la glándula (bocio) que promoverá captar con más avidez el yodo y sintetizar más hormonas tiroideas. Intentará así mantenerse eutiroideo, pero si la baja ingesta de yodo persiste, el paciente se hace hipotiroideo. Actualmente, esta causa de hipotiroidismo es poco observada gracias al agregado de yodo a la sal de mesa que permite que las cantidades del ion en la ingesta sean las adecuadas.

Los síntomas iniciales suelen ser poco específicos como fatiga, letargia, estreñimiento, intolerancia al frío, rigidez, trastornos menstruales. Se observa disminución de la actividad intelectual y motora, pérdida de apetito y aumento de peso. La piel se vuelve seca y áspera, la voz se hace ronca. Si el cuadro evoluciona aparecerá amimia, palidez (anemia), edema periorbitario, macroglosia, íleo adinámico y/o obstrucción intestinal. El paciente con un hipotiroidismo grave puede presentar el llamado coma mixedematoso, cuadro grave que pone en peligro su vida. Se presenta con coma, hipotermia extrema (24-33°C), convulsiones, arreflexia y depresión respiratoria (con retención de CO₂). Se desencadena por una exposición al frío, infecciones, realización de cirugía en un hipotiroideo no tratado, hipotiroideo en tratamiento que suspende bruscamente la medicación y otros.

El tratamiento debe ser iniciado con dosis bajas para evitar el desencadenamiento de angor sobre todo en pacientes ancianos y cardiópatas. Se comenzará con dosis de 25 microgramos de levotiroxina (T4) diarias por vía oral y se irá incrementando la dosis cada 3-4 semanas en 25 microgramos hasta lograr una dosis de mantenimiento que oscilará entre 100 a 250 microgramos diarios. Una vez eutiroideos la dosis se podrá incrementar si fuera necesario ya que entre los muchos procesos metabólicos que incrementa incluye aquellos que controlan su propia absorción y biotransformación. Este tratamiento de reposición generalmente es de por vida. Ahora bien, hay dos situaciones en las que el tratamiento debe ser enérgico desde el comienzo y no progresivo, ellas son: el hipotiroidismo congénito y el coma mixedematoso. En este último la terapia se realizará en forma intravenosa.

FARMACOCINÉTICA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

I. ABSORCION

Las hormonas tiroideas se emplean principalmente por vía oral; existen también (para situaciones de emergencia, como vimos anteriormente) preparados de administración intravenosa.

La T3 se absorbe casi totalmente en intestino delgado, mientras que T4 se absorbe del 50 al 70 por ciento y su absorción disminuye en presencia de alimentos.

El comienzo de los efectos metabólicos clínicamente observables, como el aumento de la temperatura corporal o la frecuencia cardíaca es lento y se desarrolla en el transcurso de varios días.

II. DISTRIBUCION

Es generalizada y le permiten cumplir con todas las funciones previamente mencionadas.

III. METABOLISMO Y EXCRECION

La eliminación de yodo del anillo externo de la T4 es el paso clave para la formación de T3 (hormona metabólicamente activa), este paso es extratiroideo y está regulado por la desiodinasa tipo I. Este paso metabólico es inhibido por diversas sustancias: agentes oxidantes, propiltiouracilo (droga antitiroidea que será explicada luego), propranolol, amiodarona (antiarrítmico), glucocorticoides y el yopodato de Na⁺ (antitiroideo).

La T4 también puede transformarse en 3, 5, 5' triyodotironina (T3 reversa) que es metabólicamente inactiva. La producción de T3 o de T3 reversa dependerá de las necesidades hormonales del organismo, la dieta y de diversas enfermedades. Durante la vida fetal predomina la conversión de T4 en T3 reversa, lo que rápidamente cambia luego del nacimiento.

Tanto T3 como T3 reversa pueden desiodinarse, a través de la desiodinasa tipo I a 3, 3' diiodotironina (T2), un metabolito inactivo constituyente normal del plasma. La biotransformación continúa por medio de desaminación y descarboxilación de la cadena lateral y procesos de conjugación del grupo fenólico. Algunos metabolitos conservan actividad (ácido tiroacético).

La desiodinasa tipo II se encuentra en el sistema nervioso central, tejido adiposo, mama, placenta e hipófisis para mantener niveles adecuados de T3 en estos tejidos. Cabe aclarar que esta enzima es resistente al propiltiouracilo.

La tiroxina se elimina lentamente del organismo con una vida media de 6 a 7 días. En presencia de hipertiroidismo, la vida media se reduce a 3 o 4 días; en el caso del hipotiroidismo, la vida media se prolonga a 9 o 10 días.

En el caso del embarazo, donde está aumentada la unión a proteínas plasmáticas, hay retraso de la depuración.

La vida media de la T3 es tan solo de 1 día ya que ésta se une con menor avidez a las proteínas plasmáticas.

El hígado es el sitio principal de depuración de las hormonas tiroideas sin desiodación de las mismas. T3 y T4 se conjugan con ácido glucurónico y sulfúrico por medio del grupo hidroxilo fenólico, y se excretan en la bilis.

Existe circulación enterohepática de las hormonas tiroideas, estas se liberan por hidrólisis de los conjugados en el intestino y se reabsorben. Parte del material

conjugado llega a colon sin cambios, se hidroliza ahí y se elimina en heces como compuestos libres. Alrededor del 20 por ciento de la tiroxina se elimina por heces.

HIPERTIROIDISMO

Se define al hipertiroidismo como el aumento en la síntesis y liberación de hormona tiroidea por la glándula tiroides. Como resultado de esto, los órganos se ven expuestos a grandes cantidades de hormona por lo que se producen cambios metabólicos específicos y alteraciones en sus funciones.

Entre las principales causas de hipertiroidismo se encuentran: la enfermedad de Graves (causa más frecuente de hipertiroidismo), el tumor hipofisario productor de TSH, el adenoma tóxico, el bocio tóxico multinodular y el carcinoma folicular de tiroides.

CUADRO CLINICO

- Estado general: nerviosismo, intolerancia, irritabilidad, astenia, adinamia.
- Piel: húmeda, caliente, textura aterciopelada suave, transpiración excesiva.
- Pelo: delgado, al peinarse pierde grandes cantidades.
- Aparato cardiovascular: palpitaciones, taquicardia sinusal, aumento de la tensión arterial sistólica, aumento de la presión diferencial, atrofia y debilidad del músculo cardíaco. Puede producir arritmias como fibrilación auricular.
- Metabolismo: intolerancia al calor y pérdida de peso con aumento del apetito.
- Hueso: aumento del recambio óseo, menor densidad ósea e hipercalcemia.
- Músculo: debilidad muscular proximal, atrofia muscular e hiperreflexia.
- Aparato gastrointestinal: aumento de la motilidad, evacuaciones frecuentes, diarrea.
- Oligomenorrea y amenorrea en la mujer.
- Ginecomastia y aumento de la síntesis de estrógenos en el hombre.

Estas manifestaciones pueden encontrarse en el contexto de un hipertiroidismo por cualquiera de las etiologías previamente mencionadas; sin embargo, cada una de estas entidades posee características clínicas propias.

DROGAS ANTITIROIDEAS

Varias son las sustancias que poseen la capacidad para interferir, de manera directa o indirecta, en la síntesis, liberación o el efecto de las hormonas tiroideas. A continuación detallaremos una clasificación de los antitiroideos según su mecanismo de acción.

- **DROGAS QUE DISMINUYEN LA SINTESIS.**
 - a) Inhibición de la bomba de yodo: PERCLORATO
 - b) Inhibición de la peroxidasa: TIOUREAS.
- **DROGAS QUE DISMINUYEN LA LIBERACIÓN**
 - a) YODUROS Y DERIVADOS
 - b) LITIO
- **DROGAS QUE INHIBEN LA CONVERSION PERIFÉRICA**
PTU, AMIODARONA, YOPODATO DE SODIO, PROPRANOLOL, CORTICOIDES
- **DROGAS QUE INHIBEN LAS ACCIONES PERIFÉRICAS**
PROPRANOLOL

DROGAS QUE DISMINUYEN LA SINTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

A. DROGAS QUE INHIBEN A LA BOMBA DE YODO

Tiocianatos y Percloratos. Recordemos que el yoduro plasmático es atrapado por la glándula que lo concentra contra gradiente (20-50 veces) gracias a una bomba vinculada a una ATPasa Na^+ / K^+ que es inhibida por Ouabaína.

La única actualmente en uso es el Perclorato pero como es muy tóxico sólo se utiliza en pocas oportunidades con el fin de inhibir la recaptación y la consiguiente reutilización del yodo poco antes liberado. Su uso está limitado por su toxicidad elevada (Anemia aplásica). Posee a su vez un efecto bociógeno, dado que al no producirse la síntesis de hormonas aumenta la secreción de TSH.

B. DROGAS QUE INHIBEN LA PEROXIDASA

Tioureas. Son los antitiroideos propiamente dichos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la peroxidasa tiroidea y de esta manera disminuyen la síntesis de hormonas tiroideas. Por esta razón, su efecto tarda cierto tiempo en manifestarse, dado que deben desaparecer de circulación las hormonas previamente sintetizadas. El eutiroidismo se logra en aproximadamente 1 mes.

Los que más se usan son el *metilmercaptoimidazol* o *metimazol* (MMI) y el *propiltiouracilo* (PTU).

El primer antitiroideo de uso extendido fue el tiouracilo, pero dada su elevada toxicidad se llevó a cabo la síntesis del propiltiouracilo, que actualmente es uno de los compuestos más usados. El metilmercaptoimidazol (metimazol) es uno de los derivados más potentes.

Acciones farmacológicas

Resumiendo lo antes dicho, tanto el MMI y el PTU inhiben la síntesis de hormonas por inhibición competitiva de la peroxidasa tiroidea, por lo tanto, bloquean los pasos de organificación del yodo, la yodación de la tirosina y del acoplamiento para formar tironinas. No ejercen ningún efecto en la captación del yodo ni en la degradación de la tiroglobulina. Las hormonas preformadas y acumuladas no se afectan, sólo se aprecia el efecto cuando se agota el depósito de las mismas. Al desaparecer la hormona circulante la hipófisis queda sin freno, segregando grandes

cantidades de TSH que hiperplasia y aumenta la vascularización de la glándula generando bocio (de ahí que a estos compuestos se les da la denominación de drogas bociógenas).

Para evitar el agrandamiento de la glándula se emplean yoduros como coadyuvantes, pero su administración sólo debe iniciarse una vez conseguido eficientemente el bloqueo de la síntesis.

El propiltiouracilo, a su vez, actúa a nivel periférico inhibiendo la conversión de T4 en T3, por lo tanto su efecto se manifiesta más rápido que el del metimazol.

Farmacocinética

Presentan buena absorción por vía oral. Atraviesan la barrera placentaria y se eliminan por la leche. La vida media del propiltiouracilo es de 2 horas, mientras que la del metimazol es de 6 a 13 horas. Los efectos clínicos aparecen entre las 12-18 horas luego de la administración oral y se extienden hasta 36-72 horas. Se metabolizan por biotransformación hepática, encontrándose los medicamentos y los metabolitos, en gran parte, en orina.

Reacciones Adversas

La incidencia de efectos adversos es relativamente baja. La incidencia general compilada a partir de casos publicados por los primeros investigadores fue de 3% para el PTU y de 7% para el MMI, 0,44 y 0,12% de los casos, respectivamente, presentaron la reacción más grave: agranulocitosis.

a) Agranulocitosis. Se observa cuando se los utilizan en dosis elevadas. La aparición de este efecto adverso producido por el metimazol puede relacionarse con la dosis administrada, pero no existe este vínculo con el propiltiouracilo. Casi siempre la agranulocitosis sobreviene durante las primeras semanas o meses de tratamiento y se revierte al discontinuar la administración del fármaco en 1-2 semanas.

A todo paciente hipertiroideo con síndrome gripal hay que realizarle recuento de blancos, y si este es menor de 2000 cel/mm³ suspenderle el metimazol.

b) Anemia aplásica. Menos frecuente que el anterior. Se detecta cuando las dosis del metimazol superan los 50 mg/día. La punción-aspiración de la médula ósea muestra una franca hipocelularidad. El retiro del fármaco produce la regeneración de las series celulares en 5 semanas.

c) Hipersensibilidad. Es la respuesta más habitual, con un exantema papular urticariforme leve, en ocasiones purpúrico. Suele desaparecer solo, sin interrumpir el tratamiento, pero a veces se necesita la administración de un antihistamínico.

d) Gastrointestinales. Náuseas, intolerancia gástrica y alteraciones del gusto.

e) Hepatotoxicidad. Desarrollo de ictericia colestática.

f) Teratogenicidad. Debe evitarse el uso de estas drogas durante el embarazo.

Preparados

Propiltiouracilo: en comprimidos de 25 mg. En nuestro país no se encuentra en el comercio, por lo tanto debe importarse.

Metimazol (Danantizol): en comprimidos de 5 mg.

DROGAS QUE DISMINUYEN LA LIBERACION DE HORMONAS TIROIDEAS

A. YODUROS Y DERIVADOS

Constituyen el tratamiento más antiguo contra los trastornos de la glándula tiroides. Antes de la aparición de los antitiroideos el yoduro era la única sustancia disponible para controlar los signos y síntomas del hipertiroidismo.

Si bien la ingesta de unos 150 microgramos de yoduros es esencial para un normal funcionamiento de la glándula, su empleo en grandes dosis es capaz de inhibir el funcionamiento tiroideo por un mecanismo de autorregulación, produciéndose una inhibición aguda de la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas (efecto de Wolf-Chaikoff).

Antiguamente, se utilizaba yoduro de potasio en solución (*solución de Lugol*), pero actualmente se prefiere el *iopodato de sodio*, dado que este además posee una acción adicional al bloquear la conversión periférica de T4 a T3.

El mecanismo de acción de los yoduros parece consistir en bloquear o inhibir las acciones de la tirotrófina hipofisaria (TSH) al alterar la respuesta de la adenililciclase tiroidea a la TSH, como consecuencia se altera el transporte de yoduro, la hidrólisis de la tiroglobulina y el crecimiento de la glándula y a dosis altas inhiben la liberación de las hormonas. Impiden la hiperplasia y el aumento de la vascularización inducido por las drogas bociógenas (la glándula se endurece y disminuye la vascularización).

Representan el tratamiento de elección para pacientes que van a ser sometidos a una tiroidectomía, 10 días antes de la operación, habiéndose iniciado previamente el tratamiento con Tioureas.

Las acciones de los yoduros son de rápida aparición y a su vez los efectos son transitorios (*fenómeno de escape*). Después de 15 días retornan los síntomas de hipertiroidismo pudiendo aparecer crisis tiroideas (*tormenta tiroidea*).

A su vez, hay que recordar que, en áreas con déficit de yoduro el aumento del aporte aumenta la síntesis de las hormonas tiroideas, pudiéndose generar cuadros de hipertiroidismo (*fenómeno de Jod-Basedow o hipertiroidismo inducido por yoduros*).

Iopodato de Sodio o Ácido Yopanoico: Se utiliza actualmente como agente para radio contraste, tiene la capacidad de impedir la conversión de T4 a T3 al inhibir a la enzima desyodinasas. Se indica como terapéutica adyuvante en el hipertiroidismo y en la crisis tirotóxica.

Yodo Radiactivo: En 1942 se conocieron los resultados sobre la efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow, siendo este compuesto preparado por primera vez en 1934 por Fermi.

Son varios los isótopos radiactivos del yodo, pero el más utilizado es el I^{131} . Este tiene una vida media de 8 días, por lo que más del 99% de su radiación se gasta en 56 días. Las emisiones radiactivas incluyen partículas gamma y beta. Las betas son las de mayor proporción alcanzando el 90%, las que siendo poco penetrantes (no más de 2 mm), destruyen parte del parénquima tiroideo, normalizando cuadros de tirotoxicosis. Las partículas gamma (10%) tienen alto poder de penetración, permitiendo registrar o cuantificar la captación por la glándula empleando detectores externos de la radiación.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal en 3 horas. El 85-90% de la droga administrada se distribuye entre la tiroides y el riñón (el sudor y la materia fecal contienen escasa cantidad). El 25-55% es captado por la tiroides donde permanece un tiempo suficiente como para volcar en ella una buena dosis de radiación y como dijimos anteriormente, al ser en un 90% partículas beta hay muy poco riesgo de afectar estructuras vecinas.

Aunque sus riesgos son escasos, sólo se utiliza en pacientes mayores de 30 años y está contraindicado en mujeres embarazadas. El riesgo más frecuentemente ocasionando es el de producir un daño exagerado en la tiroides generando así un hipotiroidismo.

También es empleado en casos de carcinoma tiroideo con metástasis y ya que la captación por parte del tumor depende del grado de diferenciación, en tumores poco diferenciados puede administrarse previamente TSH.

Los efectos generados en la glándula tiroides son los citotóxicos característicos de la radiación ionizante. La picnosis y necrosis de las células foliculares van seguidas por desaparición del coloide y fibrosis de la glándula.

B. LITIO:

Es otro compuesto que inhibe la liberación de las hormonas tiroideas, pero debido a poseer mayores efectos adversos, sólo se utiliza en caso de existir alergia al yodo.

DROGAS QUE INHIBEN LA CONVERSION PERIFERICA DE T4 A T3

Actúan en forma rápida, disminuyendo la producción de T3, que como dijimos anteriormente es la hormona biológicamente activa y de esta manera disminuyen sus efectos.

- Dentro de este grupo encontramos a:
 - PTU.
 - Amiodarona.
 - Yopodato de Sodio.
 - Propranolol.
 - Glucocorticoides.

DROGAS QUE INHIBEN LAS ACCIONES PERIFÉRICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

NO EXISTE NINGUNA DROGA QUE ANTAGONICE COMPETITIVAMENTE A LOS RECEPTORES PARA HORMONAS TIROIDEAS, pero sí se puede antagonizar los efectos facilitadores de la acción catecolaminérgica, con beta bloqueantes. El más empleado en el propranolol, porque además, como dijimos arriba, es inhibidor de la conversión periférica. Se utiliza en dosis más altas que las habituales, dado que en el hipertiroidismo está acelerada su biotransformación.