

Nuevos paradigmas en el tratamiento del hipotiroidismo

New paradigms in the treatment of hypothyroidism

José Carlos Moreno

Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

La terapéutica del hipotiroidismo, desde el uso de los primeros preparados liofilizados de glándula tiroides de animales hasta que se logró la síntesis de la tetrayodotironina o tiroxina (T_4), ha seguido el paradigma clásico de la sustitución hormonal por considerarse el hipotiroidismo una enfermedad exclusivamente por déficit. Hasta época reciente, la única aproximación terapéutica al hipotiroidismo ha sido una reposición con la hormona tiroidea más abundante en sangre (la T_4) y un ajuste de la dosis terapéutica basado también en los parámetros sanguíneos de TSH y T_4 .

Este paradigma homogéneo para el tratamiento de todos los tipos de hipotiroidismo, sin embargo, no es eficaz para un conjunto de 'enfermedades hipotiroideas', fundamentalmente los hipotiroidismos periféricos o 'celulares' ⁽¹⁾. En estas enfermedades existe una divergencia entre los parámetros sanguíneos del sistema tiroideo (tirotropina, T_4 libre) y la situación hormonal en el interior de las células periféricas, donde la tiroxina se espera que realice sus efectos.

Sin embargo, la fisiología del sistema hormonal tiroideo no sólo incluye su producción y secreción desde la glándula tiroides. Necesariamente, han de considerarse también el transporte en el suero, su entrada a todas las células periféricas, su conversión a hormona tiroidea activa (tri-yodotironina [T_3], la única capaz de entrar en el núcleo celular), también conocida como 'metabolismo' de las hormonas tiroideas y, por último, los efectos transcripcionales de la T_3 sobre un amplio número de genes diana nucleares, que hacen que la célula sea eutiroides.

La falta de opciones terapéuticas reales en este tipo de hipotiroidismos 'celulares' (como la resistencia clásica a la hormona tiroidea por defectos del Receptor Beta de la T_3 , THRB) y, en algunas ocasiones, la poca sintomatología cuando el hipertiroidismo sérico es parcialmente compensado por el propio defecto de THRB si éste afecta universalmente a todas las células del organismo (resistencia "generalizada" a la hormona tiroidea), han lastrado la investigación de nuevos fármacos que mejoren los síntomas del hipotiroidismo a nivel celular.

El descubrimiento del síndrome de Allan-Herndon-Dudley como un defecto en el transportador de hormonas tiroideas (MCT8), con sus dramáticas consecuencias neurológicas por el intenso hipotiroidismo cerebral, ha devuelto el interés por investigar

Correspondencia:

José Carlos Moreno
Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

y administrar medicamentos que, al menos parcialmente, pueden sortear la puerta de entrada de la barrera hemato-encefálica o del plexo coroideo hacia las neuronas cerebrales y tienen acción tiroimética, como es el caso del ácido 3,5,3'-triyodo-tiroacético, o TRIAC. Pero los defectos de MCT8 son una enfermedad minoritaria.

Sin embargo, los llamados defectos del 'metabolismo' de las hormonas tiroideas, esto es, la activación o la inactivación de la hormona tiroidea T_4 en las células, realizada por las desyodasas de yodotiroquinas D1, D2 (activadoras) y D3 (inactivadora), pueden ser bastante más frecuentes, a tenor de datos clínicos, epidemiológicos, genéticos y funcionales revelados en los últimos años, fundamentalmente provenientes de la endocrinología de adultos ⁽²⁻⁴⁾. El conocimiento reciente de los mecanismos intrínsecos que llevan a un defecto celular en la activación celular de T_4 a T_3 ⁽⁵⁾, junto con la puesta en marcha de múltiples ensayos clínicos internacionales ⁽⁶⁾ para probar la eficacia de administrar conjuntamente T_4 y T_3 (liotironina) a determinados grupos de pacientes que padecen lo que se ha denominado RETH ⁽⁷⁾ por resistencia a la hormona tiroidea exógena (levotiroxina), hacen prever la identificación de biomarcadores de estas enfermedades y la generación adaptada de medicamentos que alivien la falta de activación de T_4 a T_3 , como los que puedan reducir el estrés del retículo endoplásmico en las células, la organela donde se sitúa la enzima D2, y que disminuye demostradamente la eficacia de su función ⁽⁵⁾.

Los aspectos teóricos y las implicaciones prácticas de los hallazgos más recientes sobre el hipotiroidismo celular periférico, con ejemplos clínicos en la población hipotiroidea infantil y adolescente, serán presentados y discutidos en la conferencia en aras de una mejor comprensión de la vinculación necesaria y no excluyente entre el paradigma metabólico y el paradigma de la sustitución hormonal en el tratamiento del hipotiroidismo.

Bibliografía

1. Krude H, Kühnen P, Biebermann H. Treatment of congenital thyroid dysfunction: achievements and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 399-413.
2. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 55-71.
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670-751.
4. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, et al. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T3 levels in thyroid-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1623-30.
5. Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, Fernandes GW, McAninch EA, Bolin AP, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest* 2019; 129: 230-4.
6. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid* 2021; 31: 156-82.
7. Lacámara N, Lecumberri B, Barquiel B, Escribano Muñoz A, González-Casado I, Alvarez-Escolá C, et al. Identification of resistance to exogenous thyroxine in humans. *Thyroid* 2020; 30: 1732-44.