Efecto del tratamiento del hipotiroidismo y el hipertiroidismo sobre la actividad del sistema del estrés

Effects of the hypothirodism treatment and of hyperthiroidism on the stress system activity

FERNANDO LIZCANO, JAVIER SALVADOR RODRÍGUEZ • CHÍA (CUNDINAMARCA)

Resumen

Introducción: las disfunciones tiroideas son un evento común en las mujeres ocasionando alteraciones funcionales del sistema cardiovascular, osteoarticular y nervioso. Las hormonas tiroideas ejercen una influencia importante sobre las hormonas reguladoras del estrés y es así como las disfunciones tiroideas prefiguran una compleja modulación sobre el eje del estrés.

Objetivo: determinar cuál es la influencia de los estados clínicos de disfunción tiroidea, antes y luego de tratamiento, sobre la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

Diseño: observacional analítico tipo casos y controles; se estudiaron siete mujeres con hipotiroidismo, siete mujeres con hipertiroidismo y siete controles sanos.

Mediciones: se valoró la secreción de ACTH y cortisol luego de la estimulación con hCRH.

Resultados: tanto el hipotiroidismo (849±93 p<0,05) como el hipertiroidismo (917±124 p<0,05) tenía mayor secreción de ACTH tras hCRH que el grupo control (618±59,4 pmol/L/120 min). La terapia con hormona tiroidea normalizó la respuesta de ACTH a hCRH a dosis baja (632±83). Sin embargo, la dosis mayor de hormona tiroidea (947±146 pmol/L/120 min) aumentó de nuevo la respuesta. Estas observaciones fueron correlacionadas con la secreción de cortisol. En el hipertiroidismo se observó elevación en los niveles basales de ACTH y la respuesta de ACTH mejoró tras terapia antitiroidea (591±77 pmol/L/120 min p<0.05).

Conclusiones: tanto los pacientes con hipo como los que tienen hipertiroidismo presentan una respuesta exagerada de ACTH a hCRH, lo que sugeriría diferentes niveles de control mediado por las hormonas tiroideas sobre el eje HHA, que incluyen una posible alteración hipofisario del receptor de CRH y una modificación de la reserva hipofisario de ACTH en el hipertiroidismo. **(Acta Med Colomb 2007; 32: 39-46)**

Palabras claves: *cortisol, ACTH, hipertiroidismo, hCRH, estrés, hipotiroidismo.*

Abstract

Introduction: thyroid diseases are often observed in women, which induce many alterations including cardiovascular, osteomuscular and nervous systems. Thyroid hormones have an important influence on stress regulate system and suggest that thyroid dysfunctions might have a complicated modulation on the stress axis.

Patients and methods: aiming to observe the influence of hypo and hyperthyroi clinical conditions, before and after treatment in 7 hypothyroid, 7 hyperthyroid and 7 normal women as control group.

Measurements: we performed ACTH and Cortisol curve of secretion after stimulation with hCRH.

Results: ACTH response to hCRH was higher both in hypothyroid (849±93 p<0,05) and hyperthyroid (917±124 p<0,05) condition in relation to the control group (618±59,4 pmol/L/120 min). Low doses of thyroid hormone therapy reduced (632±83) ACTH the response to hCRH. However, higher doses of thyroid hormone in hypothyroid patients increased the response (947±146 pmol/L/120 min). These observations were correlated with cortisol responses. In hyperthyroid patients, basal ACTH

Fernando Lizcano: Centro de Investigación Biomédica Universidad de La Sabana (CIBUS), Chía. Colombia; Javier Salvador Rodríguez: Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona, España.
Correspondencia: Fernando Lizcano. Centro de Investigación Biomédica Universidad de La Sabana (CIBUS). Campus Universitario del Puente del Común. Chía.
email: fernando.lizcano@unisabana.edu.co
Recibido: 23/III/07 Aceptado: 11/V/07

01EfectoHiperHipotiroid.indd 39 13/6/07 06:32:00

secretion was higher during hyperthyroidism and so was the response to hCRH stimulation, which decreased after antithyroid therapy (591±77 pmol/L/120 min p<0.05).

Conclusions*:* hypo and hyperthyroid patients have ACTH hyper-response to hCRH that suggest a different levels of thyroid HPA control including an alteration in pituitary CRH receptor in hypothyroid patients and a modification of pituitary ACTH reserve in hyperthyroidism. **(Acta Med Colomb 2007; 32: 39-46)**

Palabras claves: *cortisol, ACTH, hipertiroidismo, hCRH, estrés, hipotiroidismo.*

Introducción

Los estados de hiperfunción o hipofunción tiroidea son acompañados de alteraciones emocionales que sugieren una influencia de las hormonas tiroideas sobre las vías neuromoduladoras del estrés.

Evidencias previas argumentan en favor de una influencia de las hormonas tiroideas sobre la actividad del principal regulador del estrés, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal [HHA]. Es así como los estudios realizados en humanos han demostrado una hiperrespuesta de la hormona corticotrofa (ACTH) y cortisol tras estimulación con oCRH (hormona liberadora de corticotrofina ovina) en el hipotiroidismo, efecto no acompañado de variaciones en los niveles basales de ACTH ni de cortisol (1). No obstante los estudios experimentales en animales han descrito resultados controvertidos en lo referente al contenido hipofisario de ACTH. Mientras la tiroidectomía así como la administración de propiltiouracilo a ratas se acompaña de una reducción de los niveles hipofisarios de ACTH (2, 3), otros autores no hallan modificaciones de los mismos en relación con situaciones experimentales inductoras de hipofunción tiroidea (4, 5).

A nivel del sistema nervioso central existe reciprocidad funcional entre las hormonas tiroideas y algunas proyecciones del hipocampo que regulan la secreción de TRH (hormona liberadora de TSH) y probablemente de CRH (6), mientras las hormonas tiroideas pueden inducir neurogénesis a nivel de hipocampo (7, 8). Así mismo, las hormonas tiroideas tienen un efecto directo sobre las vías catecolaminérgicas cuyas neuronas se proyectan directamente sobre el núcleo paraventricular en el cual éstas tienen una acción específica sobre la secreción de CRH (7). En este sentido es destacable la aportación de Shi et al, quienes observaron una disminución del RNAm de CRH en el núcleo paraventricular así como de los niveles circulantes de corticosterona en ratas hipotiroideas (9). Otros grupos observaron también una disminución de RNAm de CRH, del contenido de CRH y de la liberación de CRH al estímulo con cloruro potásico en ratas hipotiroideas (10).

Las observaciones llevadas a cabo en la actualidad sugieren la existencia de un hiperadrenocorticismo en el estado de hiperfunción tiroidea. Estudios en animales han demostrado un aumento del tamaño de la glándula suprarrenal, mientras en el hipotiroidismo experimental se evidencia una atrofia (11). El mecanismo de producción de estos cambios probablemente está relacionado en un efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la glándula suprarrenal (12).

Un aspecto importante es que los niveles séricos de cortisol son normales o incluso ligeramente elevados en el hipotiroidismo debido a que probablemente la tasa de degradación se encuentra disminuida (13).

Hasta el momento son escasos los datos sobre la recuperación del sistema del estrés una vez instaurado la terapia adecuada para la disfunción tiroidea. Es un hecho común que muchas alteraciones sistémicas se justifiquen por disfunción tiroidea a pesar que la condición clínica está resuelta. En el presente estudio valoramos la secreción de ACTH y cortisol tras estímulo con hCRH en pacientes con hipotiroidismo antes y después de terapia con levotiroxina, y pacientes hipertiroideos en condición basal y después de un mes de terapia con antitiroideos, con el fin de observar los cambios en el sistema del estrés.

Sujetos y métodos

Sujetos

Casos de hipotiroidismo. Fueron estudiadas siete mujeres con hipotiroidismo debido a terapia ablativa del tiroides mediante tiroidectomía y administración de radioiodo en relación con tratamiento por carcinoma diferenciado de tiroides. En el momento del estudio su condición era de remisión completa, con rastreos isotópicos [I^{131}] de cuerpo entero negativos y niveles circulantes de tiroglobulina indetectables por un período previo, al menos, de dos años. La condición de hipotiroidismo fue la alcanzada después de la suspensión sistemática de la toma de levotiroxina durante un mes previa a la realización del rastreo de cuerpo entero. Ninguna de las pacientes tuvo tratamiento previo con triiodotironina (T3). En ningún caso existían antecedentes de cardiopatía isquémica que dificultaran la reinstauración de la dosis de levotiroxina.

Casos de hipertiroidismo. Se incluyeron siete mujeres con hipertiroidismo. En todos los casos la condición de hiperfunción tiroidea se confirmó mediante valoración de T3, T4 y TSH. De las pacientes incluidas en el estudio todas tuvieron diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow confirmado por la presencia anticuerpos antitiroglobulina positivos y gamagrafia tiroidea. Se excluyeron las pacientes tratadas con fármacos capaces de alterar la función tiroidea o hipofisoadrenal.

Controles. Siete mujeres normales fueron tomadas como grupo control. Todas ellas presentaban ciclos menstruales regulares, realizándose el estudio hormonal en la fase folicular precoz del ciclo menstrual. Las mujeres seleccionadas

01EfectoHiperHipotiroid.indd 40 13/6/07 06:32:01

en este grupo no presentaban signos o síntomas clínicos manifiestos de enfermedad alguna y mostraban un perfil bioquímico general normal. Todas ellas eran no fumadoras. En ningún caso se registraron antecedentes iatrogénicos en los tres meses anteriores a la realización del estudio. En todos los casos se descartó la presencia de alteraciones psicopatológicas significativas. La normalidad de la función tiroidea fue confirmada mediante determinación de T4 y TSH basales.

En todas las pacientes se solicitó consentimiento escrito para la realización del estudio y el protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional.

Métodos

Diseño del estudio. La valoración hormonal consistió en estimar los niveles basales y la respuesta de ACTH y cortisol a la inyección intravenosa de 100µg de hCRH. Así mismo se obtuvieron muestras en la determinación basal para medición de TSH, T4 total , T3 total , T3 libre, T4 libre. Se evaluó la eliminación de cortisol libre urinario [CLU] en orina de 24 horas, el día previo a la realización de la curva de estimulación. La prueba de estimulación se llevó a cabo a las 17:00 horas, en todos los casos guardando un período de ayuno previo de cinco horas. Todas la evaluaciones fueron realizadas en la unidad de investigación clínica con la paciente en posición supina. A las 17:00 horas se implantó un catéter endovenoso (INSYTE 1.1x32) en la región antecubital, instaurándose una infusión de solución salina 0,15 mol/L de mantenimiento. Después de permanecer en reposo durante 30 minutos se obtuvieron las primeras muestras basales, que se repitieron 15 y 30 minutos después. A los 30 minutos de obtener la primera muestra y después de realizar la última toma basal se inyectó por vía intravenosa 100 µg de hCRH [Corticobiss® Bissendorf peptide]. Se realizaron nuevas extracciones a los 30, 45, 60, 90, 120 minutos de la administración de hCRH para estimación de ACTH y cortisol. Las muestras fueron recolectadas en tubos con EDTA para determinación de ACTH, que inmediatamente fueron puestas en hielo y centrifugadas a 4ºC.

El plasma fue separado y congelado a –70ºC hasta su procesamiento. Se realizó un procedimiento similar para las determinaciones de cortisol y hormonas tiroideas, sin necesidad de colocar en hielo la muestra obtenida. Las muestras correspondientes a un mismo sujeto fueron procesadas en el mismo ensayo.

Pacientes hipotiroideas. Se realizó un estímulo con hCRH en el estado de hipotiroidismo y posteriormente iniciaron la toma progresiva de levotiroxina durante una semana hasta alcanzar una dosis de 1,5µg/kg/día que se mantuvo durante un mes, momento en el que se realizó una nueva prueba con hCRH, para posteriormente incrementar la dosis hasta llegar a 2,4 µg/kg/día realizándose otra estimulación hipófiso-adrenal con hCRH un mes después del mantenimiento de esta dosis.

Pacientes hipertiroideas. Se realizó el estudio hormonal en estado de hipertiroidismo y posteriormente después de tratamiento con carbimazol (Neotomizol®) a una dosis de 30 mg/día, repartida en tomas cada 12 horas, durante un mes.

Determinaciones hormonales. ACTH fue determinado mediante inmunorradiometría (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA). La sensibilidad del ensayo fue de 0.255 pmol/L. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 3% y 3,2%, y 7,8% y 6,8%, respectivamente. Las concentraciones para ACTH son de 7,8 hasta 81 pmol/L. Los niveles de cortisol fueron determinados mediante RIA (Serono Diagnostic, Chavannes-de-Bogis, Switzerland). La sensibilidad de la prueba fue de 7,4 nmol/L. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 4,05% and 4,64%, respectivamente. AVP fue determinada mediante RIA (Bühlmann Laboratories AG, Switzerland. La sensibilidad de la prueba fue de 0,7 pmol/L. Los coeficientes de variación intra e interensayo estuvieron entre 9,5-2,3% y entre 16%-6,5 % respectivamente, para concentraciones de AVP halladas en un rango de 4-14 pmol/L.

La concentración de las hormonas tiroideas fueron determinadas mediante kits comerciales. T4 RIA (CIS biointernacional, France); T3 RIA (CIS biointernacional, France); TSH IRMA, (ELSA 2-TSH, CIS biointernacional, France); T4 libre RIA (Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA); T3 Libre RIA (Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles, CA).

Análisis estadístico. Los datos son expresados como la media ± SEM. ACTH y cortisol basal fueron las correspondientes a la media de las determinaciones previas a la estimulación con hCRH. El área de secreción fue determinada por las medias individuales de cada sujeto desde -30 a 120 min. El pico de secreción de ACTH y cortisol fue determinado por los niveles más altos luego de la estimulación con hCRH. Se calculó la secreción neta como el valor obtenido de la diferencia del pico máximo del estímulo menos la media de la secreción basal. El área neta de la curva fue calculada mediante la diferencia de la secreción del área bajo la curva menos las tres secreciones basales

El análisis estadístico fue realizado mediante los métodos no paramétricos de la suma de rangos de Wilcoxon y la prueba de Mann Whitney.

Resultados

Las condiciones de las pacientes y las características hormonales de la función tiroidea están dentro de los valores esperados (Tabla 1). En las pacientes hipotiroideas cuando la sustitución se inicia con 1.5µg/kg/día las determinaciones obtenidas al mes de iniciado el tratamiento son indicativas de persistencia de leve hipofunción tiroidea, teniendo en cuenta que la TSH tiene un período de recuperación prolongado comparándolo con las hormonas tiroideas periférica; a pesar de la normalidad de los niveles de T4 total y T4 libre, su estado se superpone al de hipotiroidismo subclínico (Tabla 1).

En el grupo de pacientes hipertiroideas los niveles de

01EfectoHiperHipotiroid.indd 41 13/6/07 06:32:01

Tabla 1. *Niveles de las hormonas tiroideas en los tres grupo de pacientes. Los resultados son obtenidos de siete mujeres con hipotiroidismo, siete con hipertiroidismo y siete controles normales.*

	Sanas	Hipotiroideas*			Hipertiroideas	
Edad (años)	25.7±5.2	49,2±3.2			35.6±3.4	
IMC (kg/m²)	21.9±0.8	25.1±0.6			22.9±0.6	
T. Síntomas (meses)	———	1.2±0.4			8±4.2	
Terapia	**Basal**	**Hipot.**	**D. Baja L-T4**	**D. Alta L-T4**	**Hipert.**	**Antitiroideo**
TSH (mU/L)	1.13±0.13	89.9±7.1	23.9±7.4	0.1±0.03	0.049±0.006	0.2±0.085
T4 TOTAL (nmol/L)	92±7.9	18±2.6	99±9.4	142±5.8	240±24.9	102±18.6
T4 LIBRE (ng/dL)	1.2±0.09	0.14±0.01	1.3±0.09	2.1±0.07	4.9±0.69	1.09±0.25
T3 TOTAL (nmol/L)	1.8±0.15	0.9±0.08	1.2±0.11	1.8±0.06	6.77±1.06	2.15±0.3

Sin T: sin tratamiento
D. Baja Lt4: dosis de sustitución de levotiroxina de 1.5µg/kg/día
D. alta Lt4: dosis de sustitución de levotiroxina de 2.4µg/kg/día
* ver texto para detalles

TSH fueron inferiores a 0,05 mU/L. La administración de antitiroideo indujo un descenso significativo de la concentración de T3 total con normalización funcional y clínica de la actividad tiroidea (Tabla 1).

El nivel de ACTH basal fue significativamente superior en las pacientes hipertiroideas en relación con los otros grupos, no obstante la secreción basal de cortisol no sufrió modificación significativa. La secreción estimulada de ACTH fue superior en las pacientes hipotiroideas (849±93 p<0,05) e hipertiroideas (917±124 p<0,05) en relación con el grupo normal que el grupo control (618±59,4 pmol/L/120 min). Sin embargo, el aumento en la secreción de ACTH se acompañó de hiperrespuesta al cortisol de pacientes con hipotiroidismo pero no en las hipertiroideas (Figura 1).

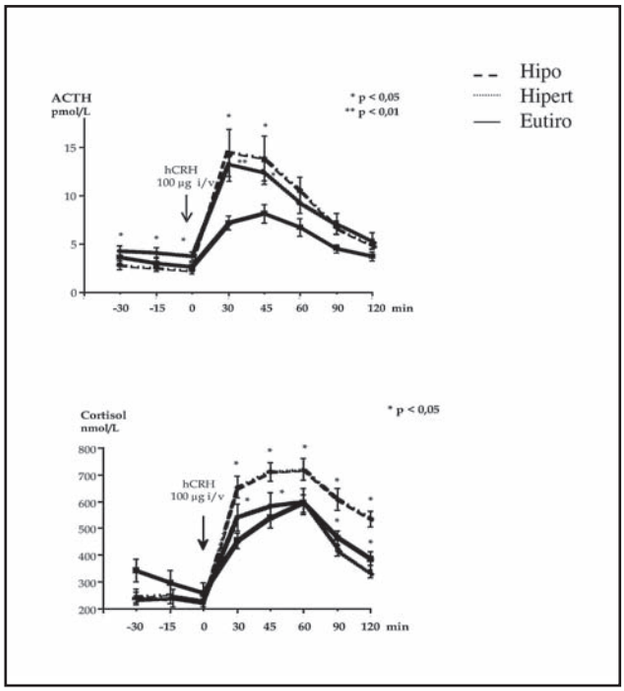

Figura 1. *Niveles de ACTH y cortisol tras estimulación con hCRH, en mujeres con hipotiroidismo, hipertiroidismo y un grupo sano.*

Hipotiroidismo

La corrección progresiva del estado de hipotiroidismo cursa en forma paralela con los niveles séricos de ACTH basal, es así como los niveles son menores en la hipofunción y mayores en la sustitución con altas dosis de levotiroxina, observando diferencia significativa entre estos dos estados (3,6±0,8 vs. 2,1±0,43 pmol/L, p< 0.05).

La respuesta de ACTH a hCRH evolucionó en forma diferente dependiendo del estado funcional tiroideo. Así, el estado de hipofunción se caracterizó por hiperrespuesta de ACTH, mientras el tratamiento con 1,5µg/kg/día de levotiroxina resultó en disminución de la respuesta de ACTH que mostró un patrón similar estadísticamente al evidenciado en mujeres normales (Figura 2).

El incremento de la dosis de levotiroxina a titulación máxima resultó en una respuesta de ACTH comparable al estado hipotiroideo e hipertiroideo. Sin embargo, teniendo en cuenta los niveles basales de ACTH, el porcentaje de secreción es muy superior en el estado de hipofunción.

El nivel basal de cortisol fue mayor en las pacientes eutiroideas (300,8±100,4 vs. 223,6±63,5 nmol/L) respecto a las pacientes hipotiroideas sin observarse diferencias evolutivas tras terapia con levotiroxina. La respuesta de cortisol a hCRH siguió una orientación similar al observado con ACTH (Figura 2).

Hipertiroidismo

Aunque el tratamiento con antitiroideos redujo los niveles basales de ACTH, esta variación no alcanzó niveles significativos. No obstante, la respuesta de ACTH tras hCRH después de un mes de tratamiento antitiroideo fue inferior a la obtenida en condición de hipertiroidismo, observando unas curvas de secreción con diferencias significativas en todos los puntos entre estos dos estados. La secreción de ACTH tras estimulación con hCRH después de terapia con

01EfectoHiperHipotiroid.indd 42 13/6/07 06:32:01

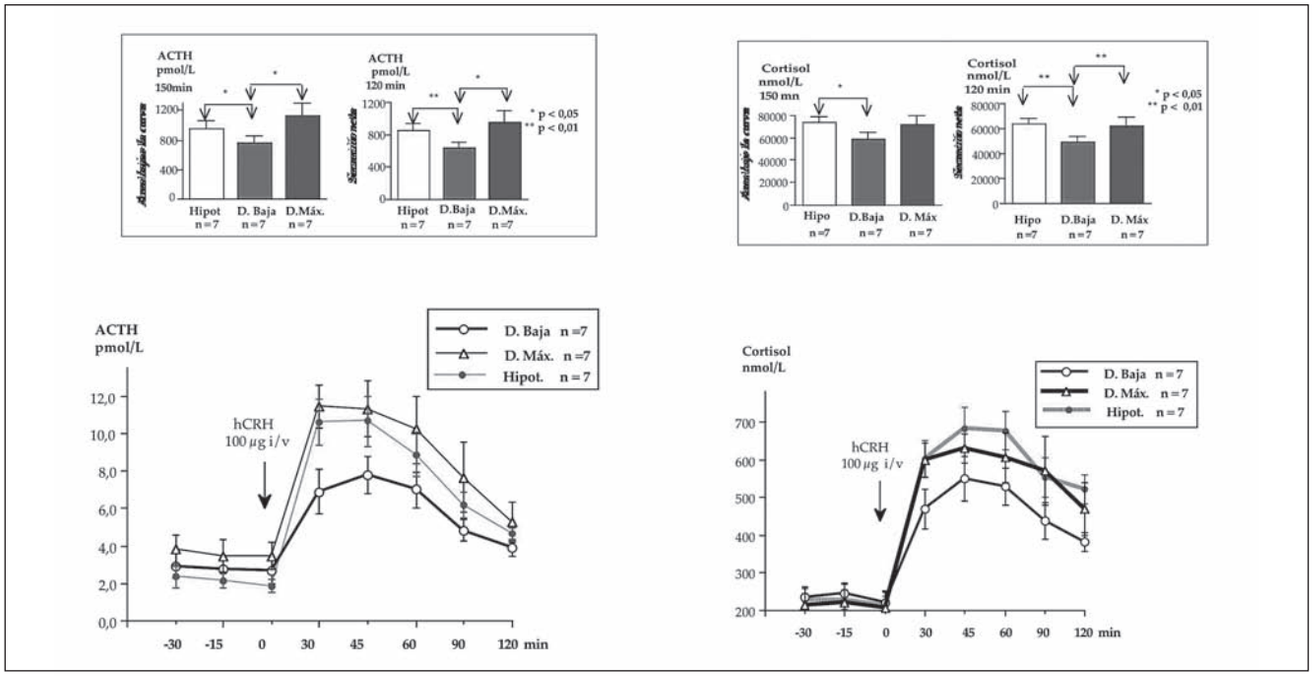

Figura 2. *Área bajo la curva y secreción neta de ACTH y cortisol tras hCRH en pacientes hipotiroideas, antes y después de tratamiento con dosis baja [1,5µg/kg/día] y dosis máxima [2,4µg/kg/día] de levotiroxina.*

carbimazole se aproxima a los niveles obtenidos en el grupo eutiroideo (Figura 3).

El nivel basal de cortisol aumentó significativamente después de un mes de terapia con antitiroideo (256±26,5 vs. 176±21,8 nmol/L p<0.05) observando igualmente niveles muy inferiores en el hipertiroidismo respecto al eutirodismo (301±99,4 p < 0.001).

La secreción de cortisol tras hCRH, en contraste con lo encontrado en la respuesta de ACTH, fue mayor después de un mes de terapia con carbimazol. No obstante el porcen-

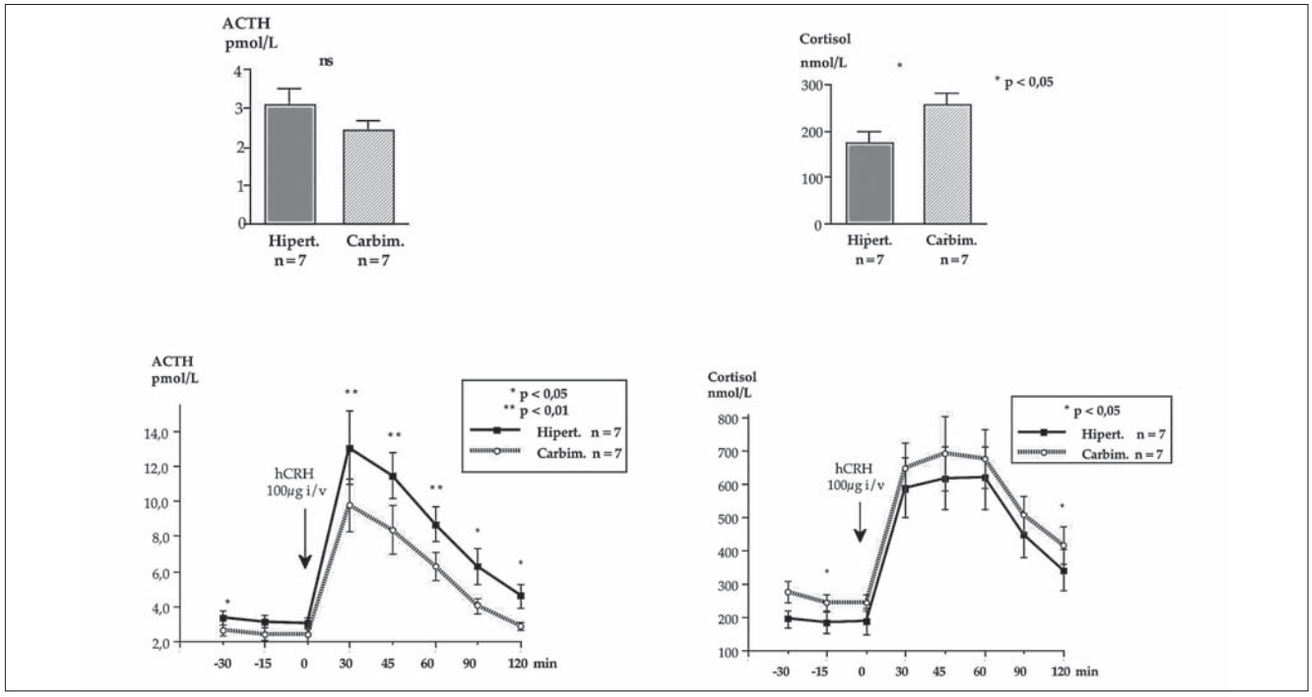

Figura 3. *Secreción de ACTH y cortisol en pacientes hipertiroideas antes y después de terapia antitiroidea en condiciones basales y luego del estímulo con hCRH.*

01EfectoHiperHipotiroid.indd 43 13/6/07 06:32:02

taje de secreción en las dos condiciones fue prácticamente idéntico (151±7% vs. 152±16%) (Figura 3).

Cortisol libre urinario

El cortisol libre urinario fue mayor en las paciente hipertiroideas respectos a las eutiroideas (138±22,1 vs. 68±7.1 µg/24 h. p<0.01) disminuyendo parcialmente después de terapia con carbimazol (83±11.9 µg/24 h. p<0.01). En las pacientes hipotiroideas observamos un incremento progresivo hasta alcanzar diferencia significativa luego de terapia con dosis máxima (Figura 4).

Discusión

Nuestro estudio demuestra que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo cursan con hiperrespuesta de ACTH a la estimulación con hCRH. Situación que se normaliza tras el tratamiento con 1.5µg/kg/día de remplazo hormonal y terapia antitiroidea durante un mes.

En consecuencia, respecto a las mujeres normales las pacientes hipotiroideas muestran divergencia entre los niveles basales de ACTH y su respuesta a hCRH. Estos datos indican que mientras se establece una ligera disminución de la actividad corticotropa basal en el hipotiroidismo, se advierte concomitantemente una capacidad de liberación hipofisaria aumentada sugiriendo un efecto sensibilizador a nivel hipofisario de la hipofunción tiroidea sobre la respuesta de ACTH a hCRH. Es importante observar que después de la terapia con 2,4µg/kg/día el estado prácticamente es de hipertiroidismo subclínico, con TSH suprimido. Desde el punto de vista funcional tenemos tres estados de función tiroidea: 1) Estado de hipotiroidismo. 2) Estado de hipotiroidismo subclínico (L-T4, 1,5µg/kg/día). 3) Estado de hipertiroidismo subclínico (L-T4, 2,4µg/kg/día) correspondiente a lo que usualmente se administra a pacientes con tiroidectomía total por cáncer de tiroides.

La reducida respuesta de ACTH a la hipoglucemia insulínica y a la administración de metopirona® en los pacientes hipotiroideos hallados por otros grupos (1), así como en el presente estudio sugieren que en el estado de hipotiroidismo existe una secreción de CRH disminuida. Este hecho podría efectuar un fenómeno de *up-regulation* en el número de receptores de CRH y consecuentemente la administración exógena de hCRH produciría una mayor secreción de ACTH (9, 14-16). Aparentemente la hiperrespuesta de cortisol observada en las pacientes hipotiroideas es secundaria a la superior liberación de ACTH, pues la correlación entre la secreción de ACTH y cortisol fue similar a la hallada en las mujeres del grupo eutiroideo. Se considera que los niveles de proteína transportadora en hipotiroidismo es invariable y la respuesta al estímulo de ACTH es adecuado. Sin embargo,

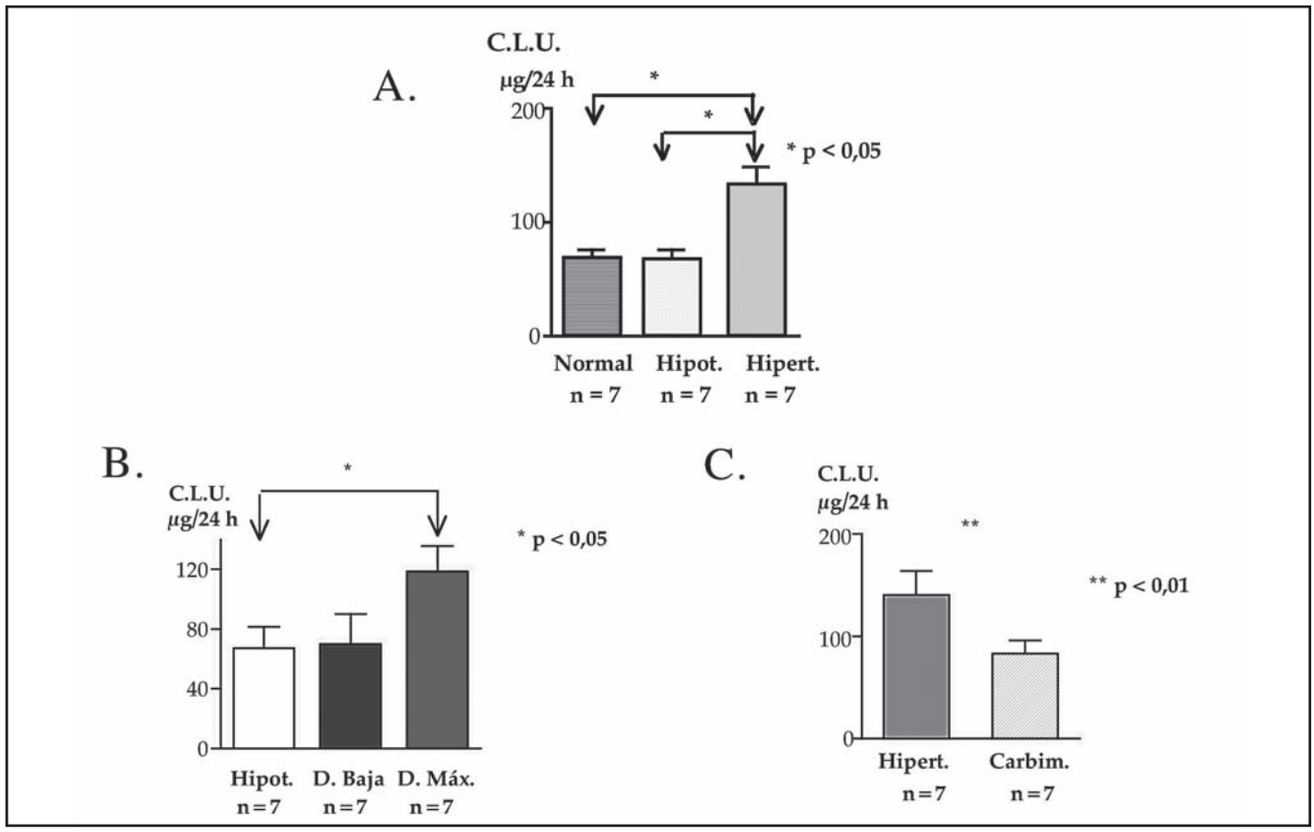

Figura 4. *Cortisol libre urinario en pacientes con disfunción tiroidea. A) En pacientes hipertiroideas se observa mayor secreción de cortisol. B) En pacientes hipotiroideas la dosis alta de hormona tiroidea incrementa la secreción urinaria de cortisol. C) Luego de un mes de terapia con antitiroideo se reduce significativamente la secreción urinaria de cortisol*

01EfectoHiperHipotiroid.indd 44 13/6/07 06:32:03

el metabolismo del cortisol sufre una variación importante en esta condición, lo que requiere una interpretación especial (13). Con estos hallazgos podemos resumir que el hipotiroidismo de un mes de evolución cursa con discreta hipofunción hipofisoadrenal basal e hiperrespuesta de cortisol y ACTH a hCRH sugiriendo un efecto primador de la hipofunción tiroidea sobre la respuesta hipofisaria a CRH sin que los niveles de AVP orienten hacia la posibilidad de que este péptido desempeñe un papel determinante en dicho hallazgo.

El tratamiento con 1.5µg/kg/día de L-T4 resultó en una disminución de la respuesta de ambas hormonas con niveles similares al grupo control.

La divergencia observada entre la evolución de las concentraciones basales de ACTH, que aumentan con la administración de 1.5µg/kg/día de L-T4, y la de su respuesta a hCRH, que disminuye simultáneamente, sugiere que la compensación del hipotiroidismo ejerce un efecto sobre el eje HHA que tiene carácter estimulador a nivel central [hipotálamo o centros superiores] mientras inhibe la estimulación hipofisaria.

Así pues, aunque no se consigue un grupo homogéneo con situación de eutiroidismo [TSH normal], el remplazo parcial induce reversibilidad del patrón de respuesta de ACTH y cortisol constatado en el hipotiroidismo, confirmando comparativamente que la hiperrespuesta de ACTH y cortisol a hCRH es propia del estado de hipofunción tiroidea.

El incremento de la dosis de L-T4 a titulación máxima resultó en una respuesta de ACTH comparable al del estado de hipotiroidismo. Este estado de hipertiroidismo subclínico característico de las pacientes sometidas a terapia supresiva de levotiroxina por un carcinoma tiroideo que ha demostrado tener influencia sobre la conducción y la morfología cardiaca (17) así como a nivel musculoesquelético (18), parece influenciar también la actividad del eje HHA. No obstante, es necesario realizar estudios posteriores con un período mayor de tratamiento y un número mayor de pacientes.

En contraste con los hallazgos descritos en las hipotiroideas, las mujeres con hipertiroidismo no presentan divergencia entre los niveles basales y estimulados de ACTH cuando se comparan con el patrón de secreción obtenido en mujeres normales. Así pues, y aunque la elevación de ACTH basal no alcanza significación puede afirmarse que la actividad hipofisaria previa a la inyección de hCRH es ligeramente superior a la normal, aspecto que se potencia con la administración del péptido liberador y que configura una situación compatible con hiperactividad hipotálamo-hipofisaria del eje HHA.

A pesar de la elevación de ACTH conseguida tras la estimulación con hCRH, la secreción de cortisol no fue diferente al grupo eutiroideo, encontrándose por debajo de la obtenida en las pacientes hipotiroideas. Estudios experimentales en animales observaron (11) que la secreción de ACTH no fue diferente en las ratas hipertiroideas, aspecto concordante con nuestros resultados, y que la estimulación con oCRH tampoco producía una secreción de ACTH discordante respecto a la encontrada en ratas normales.

Desde el punto de vista clínico, en condiciones de hipertiroidismo se observó una reducción de la secreción de cortisol después del estímulo con ACTH comparados con pacientes sanos (12). Esta disminución de cortisol podría inducir un aumento compensatorio de la secreción de ACTH, por el efecto de retroalimentación negativa, de tal forma que la mayor concentración de ACTH en la hiperfunción tiroidea tanto basal como tras estimulación con hCRH puede relacionarse con un mecanismo de retroalimentación ejercido sobre la secreción hipotálamo-hipofisaria que tiene lugar para mantener normales las cifras de cortisol.

Por otra parte, las hormonas tiroideas modulan directamente la síntesis y secreción de CRH (3, 9), aumentando los niveles de ACTH hipofisario. Adicionalmente, no puede descartarse un efecto activador central relacionado con la situación de estrés que se deriva del estado hipertiroideo. La elevación concomitante en la excreción de C.L.U. sugiere un metabolismo acelerado de cortisol con incremento de síntesis y catabolismo.

Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio clínico dirigido a investigar la función del eje HHA en el hipertiroidismo y su evolución bajo tratamiento antitiroideo. El efecto de la administración de antitiroideo contribuye a revertir las alteraciones del eje hipofisoadrenal propias de la hiperfunción tiroidea, recordando en sentido opuesto las variaciones observadas tras el tratamiento de las pacientes hipotiroideas con dosis bajas de L-T4. Ambas maniobras terapéuticas inducen normalización de las respuestas de ACTH o aumento o disminución respectivamente de la respuesta de cortisol aproximando la estimulación hipofisoadrenal al patrón normal. Por tanto la disminución de cortisol en relación con un catabolismo aumentado como un efecto directo a nivel hipotálamo-hipofisario o superior de la tirotoxicosis son factores por considerar. La elevación del nivel basal de cortisol y la discreta potenciación de la respuesta a hCRH tras tratamiento con antitiroideo son acordes con estas sugerencias.

En conclusión los estados de disfunción tiroidea cursan con alteración en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Los pacientes con hipo e hipertiroidismo presentan una respuesta exagerada de ACTH a hCRH, lo que sugeriría diferentes niveles de control mediado por las hormonas tiroideas sobre el eje HHA, que incluyen una posible alteración hipofisario del receptor de CRH en los hipotiroideos y una modificación de la reserva hipofisario de ACTH en el hipertiroidismo. Sería importante realizar evaluaciones de estímulos neurosecretores directamente sobre la secreción de CRH para determinar la realidad de la actividad de este eje especialmente en el hipotirodismo.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su especial agradecimiento al Dr. Rodolfo Dennis por la revisión del manuscrito y los consejos en su elaboración. Al Departamento de Bioquímica de la Clínica Universitaria de Navarra y a los residentes que participaron de

01EfectoHiperHipotiroid.indd 45 13/6/07 06:32:09

alguna u otra forma en la finalización del trabajo. Al grupo de Investigación CIBUS por el continuo apoyo en la investigación básica y clínica. Por otro lado los autores afirman que no existe conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

Referencias

1. **Kamilaris T, DeBold C, Pavlou S, Island D, Hoursanidis A, Orth D.** Effect of altered thyroid hormone levels on hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 994-9.
2. **Murakami N, Hayafuji C, Takahashi K.** Thyroid Hormone maintains normal circadian rhythm of blood corticosterone levels in the rat by restoring the release and synthesis of ACTH after thyroidectomy. *Acta Endocrinol [Copenh]* 1984; **107**: 519-24.
3. **Sanchez-Franco F, Fernandez L, Fernandez G, Cacicedo L.** Thyroid hormone action on ACTH secretion. *Horm Metab Res* 1989; **21**: 550-2.
4. **Cheng MC, Smith AI, Funder J.** Beta-endorphin and its congeners in rat pituitary and thyroid: effects of propylthiouracil and thyroid hormone administration. *Endocrinology* 1986; **119**: 642-7.
5. **Samuels M, Wierman M, Wang C, Ridgway E.** The effect of altered thyroid status on pituitary hormone messenger ribonucleic acid concentrations in the rat. *Endocrinology* 1989; **124**: 2277-82.
6. **Shi ZX, Levy A, Lightman SL.** Hippocampal input to the hypothalamus inhibits thyrotrophin and thyrotrophin-releasing hormone gene expression. *Neuroendocrinology* 1993; **57**: 576-80.
7. **Ambrogini P, Cuppini R, Ferri P, Mancini C, Ciaroni S, Voci A, et al.** Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroendocrinology* 2005; **81**: 244-53.
8. **Desouza LA, Ladiwala U, Daniel S, Agashe S, Vaidya RA, Vaidya VA.** Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci* 2005; **29**: 414-26.
9. **Shi ZX, Levy A, Lightman SL.** Thyroid hormone-mediated regulation of corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the rat. *Endocrinology* 1994; **134**: 1577-80.
10. **Cizza G, Calogero AE, Brady LS, Bagdy G, Bergamini E, Blackman MR, et al.** Male Fisher 344/N rats show a progressive central impairment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with advancing age. *Endocrinology* 1994; **134**: 1611-20.
11. **Johnson EO, Kamilaris TC, Calogero AE, Gold PW, Chrousos GP.** Experimentally-induced hyperthyroidism is associated with activation of the rat hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 177-85.
12. **Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O.** The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; **142**: 231-5.
13. **Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML, Veldhuis JD.** Dynamics of 24-hour endogenous cortisol secretion and clearance in primary hypothyroidism assessed before and after partial thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**: 155-61.
14. **Schulte HM, Chroussos GP, Olfield E, Gold PW, Cutler G, Loriaux D.** Ovine corticotropin-releasing factor administration in normal men. Pituitary and adrenal responses in the morning and evening. *Horm Res* 1985; **21**: 69-74.
15. **Kamilaris T, DeBold C, Johnson E, Mamalaki E, Listwak SJ, Calogero AE, et al.** Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1991; **128**: 2567-76.
16. **Ceccatelli S, Giardino L, Calza L.** Response of hypothalamic peptide mRNAs to thyroidectomy. *Neuroendocrinology* 1992; **56**: 694-703.
17. **Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al.** Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**: 334-8.
18. **Faber J, Galloe AM.** Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-Thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; **130**: 350-6.

01EfectoHiperHipotiroid.indd 46 13/6/07 06:32:09