

# **ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES.**

## **AUTORREGULACION TIROIDEA: SU PAPEL EN CONDICIONES NORMALES Y PATOLOGICAS**

**Dr. Mario A. Pisarev**

- Jefe, Depto. de Radiobiología, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA).
- Profesor Titular Regular de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
- Investigador Superior del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
- Co-Director de la Maestría en Fisiopatología Endócrina: Bioquímica y Métodos Diagnósticos (CNEA y Universidad Nacional de La Plata).
- Consultor Honorario del Servicio de Endocrinología del Hospital Francés, Buenos Aires.
- Ex- Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides.
- Ex- Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.
- Ex-Presidente de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.
- Presidente del Program Organizing Committee del XIII International Thyroid Congress, Buenos Aires, 2005.



**Definición:** se denomina autorregulación a la capacidad de la tiroides de modular su función y capacidad proliferativa, así como la respuesta a otros factores tales como la tirotrófina (TSH) y los factores de crecimiento.

**De qué depende este mecanismo?:** la autorregulación es función de la mayor o menor concentración de yodo intraglandular. En condiciones fisiológicas el yodo es el factor limitante de la biosíntesis hormonal. A esta importante función, se agrega la de jugar un papel en la regulación de las funciones y proliferación tiroideas.

### **Efectos de la depleción de yodo**

En un estudio realizado en Europa se correlacionó el volumen tiroideo de sujetos normales con la excreción urinaria de yodo, como índice de su ingesta. Se observó una relación inversa entre ambos parámetros, lo que indica que a menor ingesta de yodo, mayor volumen de la glándula.

Un estudio en 776 pacientes en los que se determinó la concentración intratiroidea de yodo durante 3 años permitió concluir que existe una variación estacional, con un máximo en primavera y un mínimo en otoño. No se conocen las causas de este fenómeno.

Contrariamente a lo que se creía hace más de 40 años, el bocio endémico en regiones de carencia moderada de yodo, no cursa con niveles aumentados de TSH circulante. En estudios experimentales se demostró que la tiroides con depleción de yodo es hipersensible a la acción de la TSH sobre el crecimiento glandular (bocio). Asimismo, resultados obtenidos en Baviera, región de endemia bociosa, indicaron que existe una relación inversa entre el tamaño de los bocios y su concentración de yodo. Finalmente estudios realizados en nuestro país demostraron que tanto los nódulos como los adenomas tiroideos, de pacientes eutiroideos, presentan una menor concentración de yodo que el tejido normal circundante. Por otra parte no se encontró correlación entre el tamaño del bocio y los niveles de TSH o de tiroxina en plasma, en una zona de endemia de nuestro país (Neuquen).

Teniendo en cuenta los resultados mencionados puede concluirse que la disminución del yodo intraglandular hace a la tiroides hiperrespondiente a la acción de niveles normales de TSH, favoreciendo la proliferación tisular.

En la Tabla 1 se resumen las consecuencias clínicas y bioquímicas de una deficiencia moderada de yodo.

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

**Tabla 1. Efectos clínicos y bioquímicos de la deficiencia moderada de yodo**

<b>Efectos clínicos</b>
Mayor incidencia de bocio
Aumento de tamaño tiroideo en la adolescencia y en el embarazo
Aumento de la incidencia de nódulos
Aumento de la incidencia de T <sub>3</sub> -tirotoxicosis
Mayor riesgo de inducción de hipo o hipertiroidismo frente a una dosis excesiva de yodo
<b>Efectos bioquímicos</b>
Aumento de la avidéz tiroidea por el yodo (curva de captación)
Disminución del valor medio de tiroxina plasmática
Aumento de la TSH basal y de su respuesta al TRH
Menor aumento de la T <sub>4</sub> durante el embarazo
Menor frecuencia de anticuerpos antitiroideos elevados

### ***Efectos del exceso de yodo***

Es una observación empírica de los cirujanos que la administración de dosis excesivas de yodo (solución de Lugol) disminuye la vascularización y el tamaño del bocio. Se discute si esta acción es parte del mecanismo autorregulatorio.

El exceso de yodo puede producir diferentes efectos, según el estado previo de la glándula:

- 1) en hamsters con hiperplasia tiroidea previa, la administración de yodo determina una reacción aguda inflamatoria, que generalmente resuelve sin dejar secuelas. Este efecto requiere de la oxidación del yodo (autorregulatorio).
- 2) La administración de aceite yodado puede producir tiroiditis en seres humanos (vide infra).
- 3) En perros con depleción de yodo se ha observado la producción de necrosis folicular al administrar dosis excesivas de yodo.
- 4) En células en cultivo se produce una pérdida de la estructura folicular y una inhibición de la proliferación.

Se pueden resumir los numerosos estudios realizados, tanto clínicos como experimentales, en lo que respecta a los efectos del yodo sobre la tiroides de la siguiente forma (Tabla 2):

## AUTORREGULACION TIROIDEA

**Tabla 2. Variaciones en la respuesta al yodo según la dosis y el estado inicial de la glándula**

Estado inicial	Estado final
<i>Dosis fisiológicas</i>	
Hipotiroidismo	Eutiroidismo
Eutiroidismo	Hipertiroidismo
<i>Dosis moderadas</i>	
Eutiroidismo	Tiroiditis autoinmune
Hipotiroidismo	Bocio coloide
Eutiroidismo	Hipotiroidismo
<i>Dosis excesivas</i>	
Eutiroidismo	Tiroiditis aguda
Eutiroidismo	Hipertiroidismo
Eutiroidismo	Hipotiroidismo
Eutiroidismo	Sialadenitis
Hipertiroidismo	Eutiroidismo

### *Efecto Wolff-Chaikoff*

Estudios realizados con cortes de tiroides de oveja mostraron que a medida que el aporte de yodo aumenta, se incrementa la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Sin embargo, cuando la concentración de yodo que se aporta supera un cierto límite se pierde la proporcionalidad y se inhibe progresivamente este parámetro. A esta acción del exceso de yodo sobre la biosíntesis hormonal se la denomina "efecto Wolff-Chaikoff". Estos resultados fueron confirmados en numerosos estudios, tanto clínicos como experimentales.

La concentración de yodo que produce efecto Wolff-Chaikoff varía según el estado funcional (grado de estimulación) y/o el contenido previo intratiroideo de yodo. En general está alrededor de  $10^{-4}$  M. Las tiroides con depleción de yodo se inhiben a concentraciones algo menores.

Frente a dosis excesivas de yodo se pueden observar tres tipos distintos de respuesta:

- 1) No se produce efecto Wolff-Chaikoff, la glándula ávida va al hipertiroidismo.
- 2) Se produce efecto Wolff-Chaikoff, pero luego por el fenómeno de escape (vide infra) se restaura la función normal.
- 3) Se produce efecto Wolff-Chaikoff, no hay escape y se genera hipotiroidismo.

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

*In vivo*, el exceso de yodo puede producir hipotiroidismo, tanto en el hombre como en animales, como se analizará luego.

Se realizaron numerosos estudios, tanto clínicos como experimentales, que permitieron comprobar que el exceso de yodo inhibe una larga serie de parámetros tiroideos, tal como se detalla en la Tabla 3.

### *Fenómeno de escape a la acción inhibitoria del exceso de yodo*

Observaciones clínicas y experimentales demostraron que en un comienzo el exceso de yodo inhibe parámetros tales como la biosíntesis y secreción hormonal (efecto útil para el control del hipertiroidismo). Sin embargo, esta acción desaparece al continuarse la administración de yodo (escape). Este se explica porque el exceso de yodo inhibe su propia captación, logrando que al cabo de un tiempo la concentración de yodo intratiroideo disminuya, revirtiéndose la acción inhibitoria.

### *Especificidad del efecto del yodo*

Estas acciones del exceso de yodo sólo se observan en la tiroides, y no alteran órganos con activo metabolismo, como el hígado; aquéllos que tienen la capacidad de concentrar el halógeno, como las glándulas salivares, o la secreción de TSH por la hipófisis. Estos resultados indican que no sólo este efecto del exceso de yodo es específico de la tiroides, sino que además no basta que un órgano o tejido tenga la capacidad de concentrarlo para que el mismo se haga evidente.

### *Efectos del exceso de yodo sobre la proliferación celular*

Se ha propuesto que el exceso de yodo sería capaz de inhibir la división celular actuando en el ciclo celular a nivel del pasaje de  $G_0$  a  $G_1$ , y que además podría estimular la muerte celular programada (apoptosis). Sin embargo dado que los resultados publicados se obtuvieron con dosis muy excesivas, del orden de 100 mM, estos datos deben ser confirmados con concentraciones no tóxicas.

### ***Mecanismo de la acción autorregulatoria del yodo***

La acción inhibitoria del exceso de yodo es revertida por fármacos que inhiben a la peroxidasa tiroidea, tales como el metilmercaptoimidazol (MMI) o el propiltioruracilo (PTU). Estos resultados demuestran que para ejercer sus efectos el yodo debe ser incorporado a una molécula orgánica, que es el mediador de los mismos. Por otra parte se demostró que el efecto inhibitorio del yodo es proporcional a la cantidad de yodo orgánico formado. La Tabla 3 resume los hallazgos clínicos y experimentales.

## AUTORREGULACION TIROIDEA

**Tabla 3. Acciones del exceso de yodo. Influencia de MMI o PTU**

Parámetro	Condición experimental	Efecto del exceso de yodo	Reversión MMI/PTU
Prod de bocio	Ratas	m	Si
Proliferación Celular	Cels. FRTL-5 TSH-forskolina	m	Si
	Cels. FRTL-5 IGF-1	m	Si
	Cels. FRTL-5 PMA	m	Si
	Cels. Humanas TPA	m	
	Cels. cerdo EGF-bFGF-TPA	m	
Capt. De yodo	Cels. FRTL-5 TSH	m	Si
	Cortes bovinos basal	m	Si
Organificación del yodo	Cortes bovinos basal	m	
Producción de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cortes bovinos basal	m	Si
	Cels. Perro carbacol	m	Si
Transporte de aminoácidos	Cortes bovinos basal	m	Si
	Cels. FRTL-5 TSH	m	
Transporte de glucosa	Cortes bovinos basal Cels. FRTL-5 TSH-IGF1-insulina	m m	Si
Formación de AMPc	Ratas	m	Si
	Cels. FRTL-5 TSH	m	Si
	Cels. cerdo TSH	m	Si
	Cels. perro TSH-FKS	m	Si
Formación de IP3	Cels. Perro carbacol	m	
	Cels. Cerdo EGF	m	Si
Síntesis de proteínas	Cortes bovinos	m	Si
	Cultivos celulares	m	Si

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

Parámetro	Condición experimental	Efecto del exceso de yodo	Reversión MMI/PTU
Síntesis de ARN	Cortes bovinos Cultivos celulares	m m	Si Si
Secreción HT	<i>In vivo</i>	m	Si
Expresión de antígenos MHC	Cultivos celulares	m	
Vascularización	<i>In vivo</i>	m	Si

TPA: éster de forbol.(estimula la vía de los fosfoinosítidos); HT: hormonas tiroideas. En la última columna los parámetros no señalados con SI no han sido estudiados con MMI o PTU.

### *Acciones genómicas y no genómicas del yodo*

De acuerdo a los datos disponibles algunos de los efectos del exceso de yodo no requieren la interacción con el genoma, en tanto que otros sí implican este tipo de mecanismo. Entre los primeros pueden mencionarse la secreción hormonal, la producción de AMPc, la captación de yodo y la expresión de los genes del receptor de TSH y de tiroglobulina. Con respecto a ésta última proteína la inhibición de su biosíntesis sería debida a una acción post-transcriptacional, ya que el yodo disminuye la vida media de su ARNm.

Entre los efectos genómicos también se encuentra el estímulo de la expresión del gen de TGF- $\beta_1$  (factor de transformación beta, en inglés: Transforming growth factor), y de endotelina-1, y la inhibición del gen del antígeno mayor de histocompatibilidad tipo I.

### *Naturaleza de el / los intermediario/s de la acción del yodo*

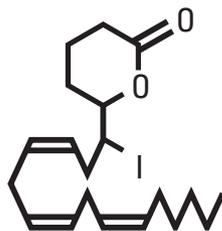
Para que una molécula sea considerada como intermediaria del mecanismo autorregulatorio debe cumplir con los siguientes requisitos:

- 1) estar yodada
- 2) ser sintetizada dentro de la tiroides
- 3) su síntesis debe ser inhibida por MMI y/o PTU
- 4) debe ser capaz de reproducir todos los efectos inhibitorios del exceso de yodo
- 5) sus acciones no deben ser alteradas por MMI y/o PTU

## AUTORREGULACION TIROIDEA

Si bien en un principio se propuso que las hormonas tiroideas podrían ser los intermediarios en el mecanismo autorregulatorio, los estudios posteriores indicaron que no cumplen con todos los requisitos arriba mencionados, por lo que han sido descartadas en este papel. Estudios sobre la vida media "*in vitro*" del posible intermediario de la acción del yodo, analizando su acción sobre la captación del halógeno, indicaron que su vida media sería de alrededor de 45 minutos

Trabajos de diferentes laboratorios demostraron que las tiroides de rata, vaca, cerdo y humanos incorporan el yodo a lípidos, habiendo identificado a la 6-yodo-delta lactona del ácido araquidónico (IL- $\delta$ , Figura 1) como uno de los productos. Posteriormente se identificó un segundo lípido yodado, el 2-yodo-hexadecanal (2-IHDA), producido por tiroides de caballo, perro y rata a partir de plasmalógenos. La Figura 1 muestra la estructura de ambos compuestos. Los estudios cuantitativos indicaron que del total de yodo captado por la tiroides la mayor parte (90-95 % aproximadamente) sigue la vía de la biosíntesis de las hormonas, y que el resto se incorpora a los lípidos. En la Tabla 4 se resume la información disponible acerca de la biosíntesis de los iodolípidos.



6-yodo-5-hidroxi-8, 11, 14-ácido eicosatrienoico  
 $\delta$ -lactona (6-yodo- $\delta$  lactona)



2  $\alpha$ -yodo hexadecanal (2-IHDA)

**Figura 1. Fórmula de la iodolactona y del 2-IHDA**

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

**Tabla 4. Biosíntesis de los iodolípidos tiroideos**

Especie	IL- $\delta$	2-IHDA
Rata	Presente	Presente
Cerdo	Presente	
Humano	Presente	
Caballo		Presente
Perro		Presente

Los espacios en blanco indican ausencia de biosíntesis.

### *Interacción del yodo y de los iodolípidos con señales de transducción tiroideas*

Es sabido que la tiroides está regulada por diferentes factores. A concentraciones fisiológicas la TSH modula las funciones y proliferación tiroideas a través de la vía del AMP cíclico y la proteína quinasa A, en tanto que a altas concentraciones estimula la vía de los fosfoinosítidos y la proteína quinasa C. El factor de crecimiento insulino-simil (IGF-1, insulin-like growth factor-1) es también un estimulador de la función y el crecimiento, por vía de un receptor con actividad de tirosina quinasa, en tanto que el factor de crecimiento epidérmico (EGF, epidermal growth factor) estimula la proliferación e inhibe las funciones diferenciadas, a través de su receptor que también fosforila proteínas en tirosina.

Tal como se detalla en la Tabla 5 los dos iodolípidos, IL- $\delta$  y 2-IHDA, pueden interactuar con diferentes vías de regulación, y ésto en parte depende de la especie experimental analizada. Estas acciones involucran tanto la expresión de funciones diferenciadas tiroideas, como la proliferación celular tanto *in vivo* como *in vitro*. En lo que respecta al 2-IHDA, ha sido poco estudiado y hasta el presente se demostró que mimetiza algunos de los efectos del yodo sobre parámetros de la función tiroidea. Estos resultados plantean la incógnita sobre si existen uno o al menos dos intermediarios iodados en el mecanismo autorregulatorio tiroideo.

## AUTORREGULACION TIROIDEA

**Tabla 5. Interacción de los iodolípidos con señales de transducción**

Parámetro	Especie	Via AMPc		Via IP <sub>3</sub>		Via tirosina quinasa	
		IL- $\delta$	2-IHDA	IL- $\delta$	2-IHDA	IL- $\delta$	2-IHDA
Capt de iodo	Bovinos	m					
Organif. de iodo	Bovinos	m					
	Cerdo		m				
Prod. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Bovinos	m					
	Perro				m		
Formac. de AMPc	Rata	m					
	Cerdo		m				
Sint. de ADN	Rata	m					
	Perro		=				
Proliferación	Rata	m					
	Cerdo			m		m	
	Humano				m		m
bocio	Prod. De Rata			m			
	Ratones	m	m				
Capt. de aminoácidos	Bovinos	m					
	Rata	m					
Capt. de glucosa	Bovinos	m					
	Rata	m					
Formación de IP <sub>3</sub>	Perro				m		
	Cerdo					m	

IP<sub>3</sub> : inositol-trifosfato. Los espacios en blanco indican parámetros no estudiados.

Dados los efectos pleiotrópicos del iodo y de los iodolípidos, que afectan diferentes señales de transducción, cabe postular que podría existir un paso metabólico común final que sería el blanco de estas acciones. La tabla 6 describe los efectos comparativos entre iodo y iodolípidos.

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

**Tabla 6. Efectos comparativos entre el yodo y los iodolípidos**

Parámetro	Condición experimental	Iodo	$\delta$ -iodo lactona	$\omega$ -iodo lactona	2-IHDA
Prod. de bocio	Ratas, MMI	κ	m	m	
Proliferación Celular	Células FRTL-5 , TSH-forskolina	m	m	m	
	Células FRTL-5, IGF-1	m			
	Células FRTL-5, PMA	m			
	Células Humanas, TPA	m	m		
	Células cerdo, EGF-bFGF-TPA	m	m		
Capt. de yodo	Células FRTL-5, TSH	m	m	m	
	Cortes bovinos, basal	m	m	m	
Organificación del yodo	Cortes bovinos, basal	m		m	
Producción de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cortes bovinos, basal Células de perro, carbacol	m m		m	m
Captación de $\alpha$ -AIB	Cortes bovinos, basal	m	m	m	
	Células FRTL-5, TSH	m	m	m	
Captación de 2-DOG	Cortes bovinos, basal	m	m	m	
	Células FRTL-5, TSH-IGF1-insulin	m	m	m	
Formación de AMPc	Ratas <i>in vivo</i> , MMI	κ		m	
	Células FRTL-5, TSH	m			
	Células cerdo, TSH	m	κ		
	Membranas humanas, TSH-FKS				m
Formación de IP <sub>3</sub>	Células de perro, carbacol	m			
	Células de cerdo, EGF	m	m		

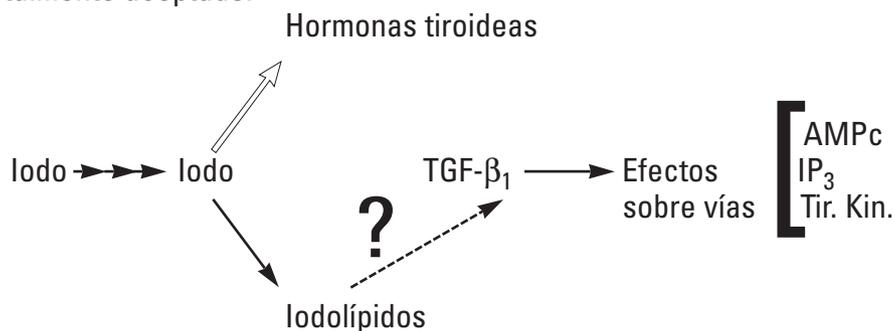
$\alpha$ -AIB: ácido amino-iso-butírico; bFGF: factor de crecimiento fibroblástico bovino; 2-DOG: 2-deoxi-glucosa; PMA y TPA: ésteres de forbol; κ: sin cambios; ±: aumento; m: disminución.

## AUTORREGULACION TIROIDEA

### *Papel del TGF- $\beta_1$ en la autorregulación tiroidea*

El TGF- $\beta_1$  es sintetizado por la propia célula tiroidea y ejerce una acción inhibitoria sobre la proliferación celular y la expresión de funciones diferenciadas.

Dosis crecientes de yodo aumentan la producción de TGF- $\beta_1$  en cultivos de tiroides humana, así como la expresión de su gen en tiroides de oveja. Esta última acción del yodo es inhibida por MMI, sugiriendo su carácter autorregulatorio. Por otra parte el exceso de yodo aumenta la síntesis de esta proteína en tiroides de cerdo y los efectos del exceso de yodo sobre la síntesis de ADN en esta especie son bloqueados por suero anti TGF- $\beta_1$ . Estos resultados llevaron a postular que este factor participaría del mecanismo autorregulatorio, ya que además reproduce alguno de los efectos del yodo sobre función y proliferación tiroideas. Sin embargo, en otros estudios no se pudo reproducir la acción del yodo sobre la síntesis de TGF- $\beta_1$  en tiroides humanas, o la expresión del gen en tiroides porcinas tratadas con yodo o IL- $\delta$ . El esquema hipotético del mecanismo autorregulatorio tiroideo se detalla en la Figura 2, aunque debe señalarse que todavía no está totalmente aceptado.



**Figura 2. Hipótesis del mecanismo autorregulatorio tiroideo**

### ***Posible papel del yodo y de la autorregulación en la patología tiroidea***

Efectos del exceso de yodo sobre glándulas normales

Puede decirse que tanto el déficit como el exceso de yodo afectan la función tiroidea, dando lugar a patologías en ambos extremos de la dosis.

La administración de altas dosis de yodo (alrededor de 150 mg/día) durante 1-3 semanas produce una disminución leve pero significativa de los niveles de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> en sangre, con un incremento en paralelo de la TSH y de la respuesta al TRH. Todos estos cambios están dentro del rango de valo-

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

res normales y se atribuyeron a la inhibición de la secreción hormonal causada por el exceso de iodo.

### *Iodo y bocio*

A la luz de la información mencionada puede especularse que las alteraciones del mecanismo autorregulatorio podrían jugar un papel en la fisiopatología tiroidea. En primer lugar la demostración que la depleción de iodo genera hipersensibilidad a la acción de la TSH explicaría la coexistencia de bocio con niveles normales de esta hormona en zonas de endemia.

La carencia de iodo determina bocio y alteraciones en el desarrollo cerebral y osteomuscular. Cuando la excreción urinaria de iodo es menor de 25  $\mu\text{g}/24$  hs existe un riesgo importante de alteraciones severas en la maduración del sistema nervioso central, especialmente en niños. Cuando el déficit de iodo es menos importante (iodurias entre 25 y 120  $\mu\text{g}/24$  hs) se genera frecuentemente bocio nodular.

En los nódulos y adenomas se demostró una menor concentración de iodo. Dado que en estas patologías es frecuente encontrar una disminución de la actividad de la peroxidasa tiroidea (TPO, thyroid peroxidase) el menor contenido de iodo se explica porque al no ser organificado, éste es liberado nuevamente a la circulación. Dado que la TPO también participaría de la biosíntesis de los iodolípidos, éstos estarían disminuídos en las áreas tiroideas afectadas por estas patologías, generando igualmente una hipersensibilidad local a la acción de TSH, con aumento en su proliferación.

Por otra parte, como ya se mencionó, el exceso de iodo aumenta, en tiroides humanas, la producción de TGF- $\beta_1$ , y en los nódulos esta respuesta está francamente disminuída. Dado que este factor es un inhibidor del crecimiento tisular se propuso que esta alteración estaría vinculada a la fisiopatología de esta afección.

Además, la acción inhibitoria del TGF- $\beta_1$  sobre la proliferación celular está disminuída en ciertos tumores tiroideos experimentales, y en algunos casos su receptor muestra mutaciones que lo hacen no funcionante. Esta falta de respuesta al TGF- $\beta_1$  estaría vinculada a una proliferación exagerada.

Finalmente cabe destacar que en estudios experimentales la IL- $\delta$  fué capaz de inhibir el desarrollo de bocio así como de inducir su reducción una vez desarrollado en ratas. Estas acciones se observaron tanto por la administración del iodolípido por vía oral o por inyección, y abrirían la posibilidad de su uso terapéutico.

### *Acción del exceso de iodo en glándulas enfermas*

En bocios de regiones endémicas, en que las glándulas son ávidas del halógeno, se observó que al instituirse la profilaxis con sal iodada aumentó la incidencia de hipertiroidismo (Iod-Basedow). Un fenómeno similar se observó en bocios multinodulares de zonas no endémicas, cuando los pacientes son expuestos a dosis excesivas de iodo. Tal efecto ocurre también con fármacos que contienen un alto contenido del halógeno (amiodarona, medios de contraste radiológico). En nódulos fríos, con defecto de la organificación, la acción inhibitoria del iodo sobre la formación de AMPc no se pudo demostrar. Esta observación demuestra una vez más la necesidad de que el iodo sea organificado para ejercer su acción inhibitoria.

### *Hipotiroidismo inducido por exceso de iodo*

Cuando los niveles de iodo plasmático superan largamente lo fisiológico se produce la inhibición o pérdida de la proporcionalidad de la biosíntesis (efecto Wolff-Chaikoff) y la inhibición de la secreción hormonal. El efecto sobre la secreción se debería en parte a la inhibición de la proteasa ácida que hidroliza la tiroglobulina durante este proceso, y se revierte con drogas antitiroideas, sugiriendo que se trata de una acción autorregulatoria. En humanos estas acciones comienzan a ser evidentes con dosis de alrededor de 750-800 µg de iodo/24 hs. Dosis mayores inducen una disminución de la T<sub>4</sub> y un aumento de la TSH plasmáticas. Además, en los niños se puede producir bocio.

En general estos efectos, que pueden llevar al hipotiroidismo franco, son más frecuentes en pacientes que padecen alguna anormalidad tiroidea, tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, nódulos tóxicos, glándulas ávidas de iodo por residencia en zona de carencia del halógeno, o en pacientes previamente tratados con radioiodo, litio o cirugía. Son particularmente susceptibles los recién nacidos o niños en edad temprana, posiblemente debido al inadecuado funcionamiento de los mecanismos compensatorios. Es por ello que deben extremarse las precauciones al administrar exceso de iodo a mujeres embarazadas. Se ha demostrado recientemente que ciertas dietas comerciales caninas contienen tal exceso de iodo, que no sólo causan hipotiroidismo, sino también severas alteraciones óseas en perros. Estas últimas son secundarias al hipotiroidismo. En la Tabla 7 se resumen las principales situaciones en las que el exceso de iodo puede inducir hipotiroidismo.

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

**Tabla 7. Hipotiroidismo inducido por exceso de iodo en pacientes**

<b>A. Con enfermedad tiroidea previa</b>
Graves-Basedow tratado con cirugía o radioiodo
Tiroiditis de Hashimoto
Hemitiroidectomía por nódulos tiroideos
Hipotiroidismo subclínico del paciente añoso
<b>B. Sin enfermedad tiroidea previa</b>
Fibrosis quística
Enfermedad pulmonar crónica (asoc. Con tiroiditis de Hashimoto?)
<b>C. Asociación de iodo con otros fármacos</b>
Iodocompuestos utilizados en asma bronquial (fenazona,iodopirina)
Litio
Sulfadiazina, sulfonilurea
<b>D. En el feto y el recién nacido</b>
Pasaje transplacentario o aplicación a la madre (lactancia) o al niño de compuestos de iodo en forma tópica o parenteral.

### *Hipertiroidismo inducido por iodo (Iod-Basedow)*

Se observó que en algunos sujetos a los que se administran dosis excesivas de iodo o de compuestos que los contienen, la incidencia de hipertiroidismo aumenta. Esto es particularmente significativo en zonas de endemia bociosa, así como en algunos pacientes de zonas no endémicas afectados de bocio (difuso o multinodular) o de tiroiditis de Hashimoto. Una de las explicaciones que se han propuesto es que se trata de glándulas ávidas de iodo (generalmente afectadas de bocio) o pacientes con enfermedad de Graves latente que, por residir en zonas de carencia de iodo, no llegan a generar un hipertiroidismo, el que se desencadena cuando la provisión del halógeno aumenta. En la Tabla 8 se resumen las principales situaciones en que el exceso de iodo puede provocar hipertiroidismo.

**Tabla 8. Hipertiroidismo inducido por iodo**

<b>A. Administración en zonas de endemia bociosa</b>
<b>B. Administración a pacientes con Graves eutiroideo (p.ej.: remisión luego de terapia con antitiroideos)</b>
<b>C. Pacientes con tiroideopatías previas</b> (especialmente si la ingesta de iodo previa es baja)
bocio nodular no tóxico
nódulo autónomo
bocio difuso eutiroideo
<b>D. Pacientes sin tiroideopatía previa</b>
Especialmente los residentes en zonas de baja ingesta de iodo.

### *Tiroiditis inducida por exceso de yodo*

En animales con hiperplasia tiroidea previa, la administración de exceso de yodo determina una reacción inflamatoria. Este efecto requiere la organificación del yodo, por lo que se lo considera autorregulatorio. Algo similar se observó en perros con carencia de yodo, al administrarles agudamente una dosis excesiva de este halógeno. En ratas de la cepa BB/W que presentan espontáneamente diabetes y tiroiditis linfocitaria, la administración de yodo produce un aumento de la incidencia de tiroiditis, especialmente cuando los animales tienen una hemitiroidectomía previa. Los autores concluyeron que la disminución de la reserva funcional tiroidea causada por la hemitiroidectomía facilita la aparición de esta patología, acompañada de altos títulos de anticuerpos antitiroglobulina, lo que reproduce lo que se observa en pacientes con tiroiditis en los que la administración de dosis excesivas de yodo produce hipotiroidismo. Un mecanismo similar se observó en ratones y en pollos. Se han propuesto varias explicaciones:

- a) el exceso de yodo interacciona con células T/B generando la expresión de antígenos mayores de histocompatibilidad
- b) el exceso de yodo aumenta la generación de radicales libres que producen daño en los lípidos o proteínas de membrana.
- c) el yodo produce la iodación de proteínas (no Tg) o lípidos que pueden actuar ya sea como antígenos o como activadores policlonales.

Sin embargo estos efectos no han sido demostrados en todos los pacientes, y los resultados hasta ahora publicados son contradictorios. Se ha propuesto que en los casos en que el exceso de yodo indujo la aparición de datos sospechosos de tiroiditis existirían factores ambientales o de otro tipo (expresión de HLA) que contribuirían a este efecto.

### *Yodo y cáncer de tiroides*

En términos generales se acepta que la carencia de yodo no incrementa significativamente la incidencia de cáncer de tiroides en las poblaciones afectadas. En cambio, la distribución de las formas histológicas sí es influenciada por la ingesta de yodo. En las regiones con una ingesta adecuada del halógeno se ha encontrado una preponderancia de las formas menos agresivas de cáncer papilar, en tanto que en las zonas de endemia hay un aumento de la incidencia de los cánceres foliculares e indiferenciados más agresivos. En zonas de endemia en las que implementó la profilaxis con sal yodada se observó un cambio en la proporción de las formas histológicas, con predominio del cáncer papilar.

### *Iodo y embarazo*

Durante el embarazo aumentan los requerimientos de iodo. Cuando los mismos no son cumplimentados se puede producir un leve aumento del tamaño tiroideo. Por otra parte el embrión también necesita del iodo para la síntesis de sus propias hormonas tiroideas, y este aporte lo realiza la madre a través del pasaje transplacentario del halógeno. Se recomienda que la mujer embarazada ingiera 200 µg de iodo diarios a fin de cubrir la mayor demanda. La carencia de iodo puede producir profundas alteraciones en el desarrollo neuro y psicológico del recién nacido, que en ocasiones se acompañan de bocio.

Si la ingesta materna de iodo es excesiva, el halógeno pasa al feto a través de la placenta y puede alterar la función tiroidea. Así se ha descrito que el exceso de iodo puede inducir hipotiroidismo y bocio en el feto.

Dado que el iodo es concentrado por la glándula mamaria y pasa a la leche, debe controlarse su ingestión en la mujer lactante. Además está contraindicada la administración de radioiodo en dosis terapéuticas tanto durante el embarazo como en la lactancia.

### *Efectos de fármacos que contienen iodo*

Desde los inicios de la aplicación del radioiodo al diagnóstico y terapia tiroideas se conoce que una serie de compuestos que contienen iodo son capaces de alterar el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En la Tabla 9 se resumen los fármacos más estudiados. Muchos de estos compuestos se almacenan en el tejido adiposo y van liberando durante mucho tiempo el iodo que contienen, razón por la cual sus efectos son prolongados. Algunos fármacos, como la amiodarona y los medios de contraste iodados, inhiben la conversión de  $T_4$  a  $T_3$  a nivel de la 5' deshalogenasa de los tejidos periféricos. El exceso de iodo que generan, actuando directamente sobre la tiroides, puede determinar tanto hipo como hipertiroidismo, según el estado previo de la misma.

## AUTORREGULACION TIROIDEA

**Tabla 9. Efectos de fármacos que contienen iodo**

Compuesto	% Iodo	Dosis	Uso
Amiodarona	37	300 mg/d	Antiarrítmico
Contraste radiológico (Colecistog)	60-70	3-9 g	Radiografías de contraste
Contraste radiológico (Urografía)	45-60	1-70 g	Radiografías de contraste
Iodoquinolinas	40	4 g	Antidiarreicos
Benziodarona	46	100-300 mg/d	Uricosúrico
Povidona	53	Variable	Antiséptico local
Tintura de iodo	40 mg/ml	Variable	Antiséptico local
Gasa con iodoformo	4,8 mg/100 mg	Variable	Antiséptico local
Solución de Lugol	6.3 mg/gota	Variable	Antiséptico local
Vitaminas con iodo	150 µg/tabl.	Variable	Suplemento vitamínico
Colirios con iodo	5-40 µg/gota	Variable	Uso local

Un caso particular es el de la amiodarona. Este fármaco es utilizado en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Es un derivado de benzofurano que contiene 37,2% de iodo (75 mg de iodo en un comprimido de 200 mg). Con una dosis de 300 mg se liberan diariamente unos 9 mg de iodo por día. Como además es un inhibidor de la 5' deiodinasa, impide la normal conversión de  $T_4$  a  $T_3$ . Por lo tanto durante la administración de este fármaco se pueden observar tres tipos de acciones:

- a) las debidas al exceso de iodo liberado por su metabolización (p.ej. inhibición de la biosíntesis y secreción hormonal, hipo o hipertiroidismo según las condiciones previas)
- b) disminución de la  $T_3$  circulante con aumento de la  $T_4$  total y libre y de la  $T_3$  reversa, por inhibición de la 5' deiodinasa.
- c) La inhibición de la acción de la  $T_3$  por competición de la unión al receptor de la hormona.

Se ha observado que las condiciones previas, tanto ambientales como las de la propia tiroides, determinan en parte la consecuencia que puede tener la administración de amiodarona. En áreas de carencia o baja ingesta de iodo es frecuente la aparición de hipertiroidismo. Esto se ha relatado en regiones del oeste europeo en que la incidencia de hipertiroidismo entre los pacientes que reciben amiodarona llega al 10%.

## ACCIONES DEL IODO SOBRE LA TIROIDES

Por el contrario, en zonas de ingesta adecuada de iodo se ha observado una frecuencia de hipotiroidismo amiodarona-inducido del 20% (EEUU, Gran Bretaña). La incidencia de hipotiroidismo se encontró significativamente aumentada en pacientes con altos títulos de anticuerpos antitiroideos que reciben amiodarona. En todo caso se recomienda evaluar la función tiroidea antes de prescribir este fármaco. Durante el tratamiento con amiodarona se recomienda controlar la función tiroidea cada 6 meses a fin de detectar la aparición de signos o síntomas de hipo o hipertiroidismo. En éste último caso suele haber cierta resistencia al tratamiento con drogas antitiroideas solamente. Algunos autores recomiendan administrar conjuntamente antitiroideos con 1 g diario de perclorato (que inhibe la captación del iodo por la tiroides) durante 30-40 días, debiendo discontinuarse la amiodarona. De esta forma refieren haber controlado la situación sin manifestaciones de toxicidad. En situaciones de hipotiroidismo la administración de L-tiroxina lleva al paciente al eutiroidismo.

El duchado vaginal con soluciones iodadas no determinó cambios significativos en los niveles de iodotironinas, pero aumentó significativamente la TSH circulante, causando además el bloqueo de la captación tiroidea de radioiodo. En sujetos normales que utilizaron soluciones iodadas como enjuague bucal para tratar la enfermedad periodontal, tampoco se observó un cambio significativo de las iodotironinas, aunque sí un leve pero significativo aumento de la TSH.

### *Uso del iodo en caso de accidentes nucleares*

En el núcleo de los reactores nucleares se generan isótopos de iodo ya sea como productos directos de la fisión, o indirectamente como resultado del decaimiento de otros compuestos radiactivos. La cantidad total presente en un reactor es función de la potencia del mismo. En caso de producirse un accidente nuclear, o explosiones atómicas, se pueden liberar a la atmósfera cantidades muy importantes de isótopos radiactivos de iodo. La información disponible luego de las explosiones en Hiroshima y Nagasaki, así como luego del accidente nuclear de Chernobil, han demostrado un aumento muy significativo de la incidencia de cáncer de tiroides, tiroiditis e hipotiroidismo entre los sobrevivientes expuestos. Para prevenir la acumulación de radioiodo en la tiroides de las personas en riesgo se aconseja la administración de dosis bloqueantes de sales de iodo en forma muy precoz. La dosis que se indica es de por lo menos 100 mg de iodo, lo que reduce la captación de radioiodo a alrededor de 1%. Algunos autores recomiendan dosis menores en días sucesivos, que parecen bloquear más efectivamente la captación de radioiodo por la tiroides.

## AUTORREGULACION TIROIDEA



### Referencias bibliográficas

The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in normal thyroid  
Wolff J., Chaikoff I.L., Goldverg R.C. y col.  
Endocrinology 45:504, 1949.

Increased sensitivity of the thyroid of iodine depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin  
Bray G.A.  
J. Clin. Invest. 47:1640, 1968.

Serum TSH and thyroxine in goitrous subjects in Argentina  
Pisarev M.A., Utiger R.D., Salvaneschi J.P. y col.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 30:680, 1970.

Inhibition by iodide of the activation of the cyclic 3'5'-AMP system  
Van Sande J., Grenier G., Willems C. Y col.  
Endocrinology 112:1680, 1975.

Physiological aspects of iodide excess in relation to radiation protection  
Wolff J.  
J. Molec. Medicine 4:151, 1980.

Transformation of arachidonic acid into an iodolactone by the rat thyroid  
Boeynaems J.M., Hubbard W.C.  
J. Biol. Chem. 255:9001, 1980.

Thyrotoxicosis induced by iodine-containing drugs  
Kallee E, Wahl R., Bohner J. Y col.  
J. Molec. Medic. 4:221, 1980.

Iodide-induced thyrotoxicosis  
Fradkin J.E. y Wolff J.  
Medicine 62:1, 1983.

Iodine organification defect in a cold thyroid nodule: absence of iodide effect on cyclic AMP accumulation  
Demeester-Mirkine N, Van Sande J, Dor P, Heimann R, Cochaux P, Dumont JE  
Clinical Endocrinol. 20:473, 1984.

Effects of iodine and iodine-containing compounds on thyroid function  
Silva J.E.  
Medical Clin. Of North America 69:881, 1985.

Thyroid autoregulation

Pisarev M.A.

J. Endocrinol. Invest. 8:475, 1985.

Chazenbalk G.D., Pisarev M.A., Juvenal G.J. y col.

Biosynthesis and regulation of iodolipids in calf thyroid

Acta Endocrinol. 108:72, 1985.

Identification of a major iodolipid from horse thyroid gland as

2-iodohexadecanal

Pereira A., Braekman J.C., Dumont J.E. y col

J. biol. Chem. 265:17018, 1990.

Effects of iodide on class II-MHC antigen expression in iodine deficient hyperplastic thyroid glands

Toussaint-Demylle D, Many DC, Theisen H, Kraal G, Deneff JF

Autoimmunity 7:51,1990.

The role of iodine in thyroid autoimmunity: from chickens to humans: a review

Sundick R.S., Bagchi N. Y Brown T.R.

Autoimmunity 13:61, 1992.

Identification of  $\delta$ -iodolactone in iodide-treated human goiter and its inhibitory effect on proliferation of human thyroid follicles

Dugrillon A., Uedelhoven W.M., Pisarev M.A. y col.

Horm. Metab. Res. 26:465, 1994.

Studies on the goiter-inhibiting effect of iodolactones

Pisarev M.A., Krawiec L., Juvenal G.J. y col.

Europ. J. Pharmacol. 258:33, 1994.

Effects of iodide on thyroglobulin biosynthesis in FRTL-5 cells

Pregliasco L., Bocanera L., Krawiec L. Y col.

Thyroid 6:319, 1996.

Iodine-induced thyroid inhibition and cell necrosis: two consequences of the same free-radical mechanism?

Deneff JF, Many MC, van den Hove MF

Mol. Cell. Endocrinol. 121:101, 1996.

Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology

Stanbury J.B., Ermans A.E., Bourdoux P y col.

Thyroid 8:83, 1998.

### Iodine-induced hyperthyroidism

Workshop organizado por el Internat. Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders  
Thyroid 8, 1998.

Amiodarone compared with iodine exhibits a potent and persistent inhibitory effect on TSH-stimulated cAMP production *in vitro*: possible mechanism to explain amiodarone-induced hypothyroidism

Pitsiavas V, Smerderly P, Boyages SC  
Europ. J. Endocrinol. 140:241, 1999.

### Autoregulatory actions of iodine

Pisarev M.A. & Gartner R.

En Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text, Braverman L.E. & Utiger R.D., eds. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 8va. Edición, 2000, pag. 85.

The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency

Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D  
J. clin Endocrinol. Metab. 85:1513, 2000.

### Iodine and cancer

Feldt-Rasmussen U.

Thyroid 11:483, 2001.

### Pregnancy and iodine

Glinoe D

Thyroid 11:471, 2001.

Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease

Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, et al.

Thyroid 11: 457, 2001.

Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the Chernobyl long-term follow-up study

Robbins J, Dunn JT, Bouville A et al

Thyroid 11: 487, 2001.

### Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models

Ruwhof C, Drexhage HA

Thyroid 11: 427, 2001.



## AUTORREGULACION TIROIDEA