

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE MAGNESIO SÉRICO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y GRUPO CONTROL

LINA MARIA CORTÉS BURBANO

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTA

2002

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE MAGNESIO SÉRICO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y GRUPO CONTROL

LINA MARIA CORTÉS BURBANO

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito parcial
para optar el título de

Bacterióloga

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTA, D.C., 4 DE MARZO DEL 2002

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE MAGNESIO SÉRICO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y GRUPO CONTROL

LINA MARIA CORTÉS BURBANO

SABOYÁ GONZÁLEZ, MIRYAM
DIRECTORA

AYALA ALVARO
CODIRECTOR

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTA, D.C.

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE MAGNESIO SÉRICO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y GRUPO CONTROL

DRA. NELLY SUSANA RUEDA
(JURADO)

DRA. CECILIA DE CARO
(JURADO)

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE MAGNESIO SÉRICO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y GRUPO CONTROL

LINA MARIA CORTÉS BURBANO

DRA. AURA ROSA MANASCERO

Directora Carrera Bacteriología
Facultad de Ciencias Básicas
Pontificia Universidad Javeriana

DRA. ÁNGELA UMAÑA

Decana Académica
Facultad de Ciencias Básicas
Pontificia Universidad Javeriana

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la resolución No. 13 de Julio de 1946: “la Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus tesis de grado”.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	9
INTRODUCCION.....	11
1. MARCO TEORICO.....	14
1.1 ANATOMIA NORMAL.....	14
1.2 HORMONAS TIROIDEAS, SINTESIS, SECRECION, TRANSPORTE SANGUINEO Y REGULACION.....	16
1.3 DISPONIBILIDAD DEL YODO Y ABSORCION.....	16
1.4 OXIDACION INTRATIROIDEA DEL YODO INORGANICO... ..	18
1.5 LAS HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE.....	20
1.6 COMO SE REGULA LA PRODUCCION, SECRECION Y PASO DE LAS HORMONAS A LA SANGRE.....	21
1.7 ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	23
1.7.1 Efectos en la génesis del calor.....	24
1.7.2 Efectos del metabolismo protéico.....	24
1.7.3 Efecto en el metabolismo de los carbohidratos.....	24
1.7.4 Efecto sobre el metabolismo de los lípidos.....	25
1.7.5 Efecto sobre las vitaminas.....	26
1.7.6 Metabolismo óseo.....	26
1.7.7 Desarrollo fetal.....	26
1.7.8 Sistema endocrino.....	26
1.8 EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE ALGUNOS MECANISMOS FISIOLÓGICOS.....	27
1.9 ACCION A NIVEL MOLECULAR.....	27
2. PATOLOGIA DE LA GLANDULA TIROIDES.....	27
2.1 HIPOTIROIDISMO.....	29

2.1.1 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	29
2.2 HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SECUNDARIO TERCARIO.....	30
2.3 HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO.....	31
2.3.1 Causas.....	32
2.4 TIROTOXICOSIS.....	33
2.4.1 Manifestaciones Clínicas.....	34
3. DIAGNOSTICO.....	34
3.1 TIROXINA (T ₄).....	35
3.2 TIROXINA LIBRE (T ₄ l).....	36
3.3 TRIYODOTIRONINA (T ₃) Y TRIYODOTIRONINA LIBRE (T ₃ l).....	36
3.4 HORMONOA ESTIMULANTE DEL TIROIDES (TSH).....	38
4. MAGNESIO.....	39
4.1 METABOLISMO DEL MAGNESIO.....	41
4.2 VALORACION DE LOS NIVELES DE MAGNESIO.....	42
4.3 HIPOMAGNESEMIA.....	42
4.3.1 Cuadro Clínico.....	43
4.3.2 Causas de Hipomagnesemia.....	47
4.4 REQUERIMIENTOS DE MAGNESIO.....	48
5. JUSTIFICACION.....	50
6. OBJETIVOS.....	50
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	50
6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	51
7. MATERIALES Y METODOS.....	51
7.1 MATERIALES.....	51
7.2 METODOLOGIA.....	51
8. RESULTADOS.....	57
9. DISCUSION.....	61
10. CONCLUSIONES.....	63
BIBLIOGRAFIA.....	64

LISTA FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Anatomía de la glándula tiroides	15
Figura 2. Síntesis de las hormonas tiroideas	17
Figura 3. Hormonas tiroideas T3 y T4 y sus precursores tirosinicos yodados	19
Figura 4. Eje hipotálamo hipofisiario	21
Figura 5. Acción de la hormona tiroides a nivel molecular	27
Figura 7. Medias de TSH uIU/ml	62
Figura 8. Medias de Mg mg/dl	63

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Encuesta	74
Anexo 2. Resultados pacientes normales	75
Anexo 3. Resultados pacientes con hipotiroidismo primario	76

LISTA DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. Valores de magnesio	43
TABLA 2. Promedios, desviación típica, valores mínimos y máximo para edad TSH y Mg entre grupos	60
TABLA 3. Distribución por género: femenino y masculino entre sanos y enfermos	60
TABLA 4. Antecedente de enfermedad entre sanos y enfermos	61
TABLA 5. Significancia entre grupo, o grupo-sexo para TSH y Mg	62

RESUMEN

Las hormonas secretadas por la glándula tiroides, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) son el resultado final de la incorporación de yodo a los radicales tirosilos en la molécula de tiroglobulina, principal proteína tiroidea. El hipotiroidismo es pues, el estado metabólico que resulta de la deficiencia de las hormonas tiroideas T_3 y T_4 .

Por su parte, el magnesio es un nutriente esencial para los humanos, constituyente importante de un gran número de procesos biológicos y enzimáticos.

Los objetivos de este estudio fueron determinar las concentraciones séricas de magnesio en pacientes con hipotiroidismo primario y grupo control y asociar los niveles séricos de magnesio en estos pacientes, teniendo en cuenta la edad, sexo y la dieta. Las muestras fueron obtenidas de 46 personas con diagnóstico de hipotiroidismo primario confirmado por el centro médico Saint Louis de Bogotá y 46 personas normales en la ciudad de Bogotá. La medición de la concentración sérica de magnesio se realizó por la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica. Encontrándose que no habían diferencias significativas entre los niveles séricos de magnesio en pacientes con hipotiroidismo y grupo control. No hubo diferencias significativas entre grupos $p= 0.20$ pero si diferencias entre sexo, sin tener un alto grado de significancia $p= 0.046$, hubo interacción grupo-sexo tanto para TSH $p< 0.05$, como para magnesio $p= 0.033$.

Teniendo en cuenta que el valor de referencia por esta técnica es de 1,6 a 2,5 mg/dl, se concluyó que no existe variación en los niveles de magnesio sérico.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 1.01, aplicando un ANOVA (análisis de varianza a dos entradas) considerandose como diferencia estadísticamente significativa, valores de $p < 0.05$.

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX, la época giraba en la historia de la tiroidología. La descripción de Gull en 1873 del síndrome de Mixedema y la observación de Halsled de “hiperplasia compensatoria” de la glándula tiroidea, seguida de la tiroidectomía parcial, permitieron a Landmark la descripción de hipotiroidismo “reporte sobre mixedema” a la Sociedad Clínica de Londres en 1888. A pesar de todo, el concepto que había del control externo de la glándula tiroidea no fue ampliamente aceptado antes del descubrimiento de la tiotropina, el cual ha sido atribuido a Leob en Washington y a Arón en Strasbourg en 1929. Cuando un bioensayo y subsecuentemente radioinmunoensayos para la tiotropina (Hormona Estimulante del Tiroides TSH) fue desarrollado, la precisión por la regulación de la glándula tiroidea fue mucho más apreciado.

La regulación entre la circulación de la hormona tiroidea y sus concentraciones han promovido ensayos de TSH, como primera línea en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de hipotiroidismo. La terminología usada para definir la deficiencia de la hormona tiene desarrollo en la literatura. Bastenie y colaboradores usaron el término mixedema preclínico, cuando se referían a pacientes con niveles bajos de yodo unido a proteínas y evidencia de tiroiditis autoinmune. Subsecuentemente el síndrome ha sido diversamente llamado hipotiroidismo subclínico, prehipotiroidismo y disminución de la reserva tiroidea.¹

El hipotiroidismo se refiere a un inadecuado suministro de hormonas a los tejidos periféricos, abarcando todas las afecciones que se caracterizan por la deficiente actividad tiroidea acompañada o no de bocio, y que depende de una alteración funcional o anatómica de la tiroides. El hipotiroidismo primario, es el cuadro clínico resultante del déficit de hormonas tiroideas en los tejidos, debido a una pérdida de la función de la glándula tiroidea; los procesos fisiopatológicos que desencadenan esta situación son de diversa índole y agrupan alteraciones inmunológicas, apoptosis y factores externos como secuelas de cirugía y drogas.

La deficiencia de magnesio en el hombre fué descrita por primera vez en el año 1934 en un pequeño número de pacientes. Solo de forma muy lenta ha sido posible comprender la importancia de esta deficiencia, su sintomatología y su asociación con varias enfermedades.²

El magnesio es un elemento importante en la salud y en la enfermedad, es el segundo catión intracelular más abundante en el organismo y el principal catión divalente intracelular. Es de gran importancia para la activación de diversas enzimas que incluyen las fosfatasas, transfosforilasas, pirofosfatasas, carboxilasas, hexocinasas y para todas las reacciones que incluyen ATP, regulador de la hormona paratiroides, preservador del potencial eléctrico de la membrana, presente en el metabolismo de carbohidratos, en el trabajo muscular y como constructor de huesos y dientes. Interviene en la bomba celular sodio-potasio, en la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas, grasas y como factor

limitante de la fosforilización oxidativa, existiendo una correlación entre los niveles intracelulares relativos de magnesio, potasio y fosfatos de alta energía y la actividad metabólica celular.⁶

Participa activamente en la regulación del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis, el que interviene en la regulación hormonal femenina, por ésta razón es de suma importancia su análisis en los trastornos hormonales femeninos. Además tiene una gran importancia a nivel de la glándula hipófisis, derivada del hecho de que los productos hipofisarios son ricos en éste elemento y una carencia, significa una disminución de la calidad de dichas secreciones internas.⁷

Se realizó un estudio observacional descriptivo de casos y controles, basado en establecer asociación entre los niveles séricos de magnesio e hipotiroidismo primario, por lo cual, se determinan concentraciones de magnesio sérico tanto en pacientes hipotiroideos como en pacientes controles, por el método de Espectrofotometría de Absorción Atómica. A través del modelo multivariado de análisis de varianza (ANOVA) a dos entradas, y de la prueba del Chi cuadrado de Pearson, se demostró que las concentraciones de magnesio no varían entre el grupo de sanos y enfermos, pero si había interacción grupo-sexo. Los resultados del estudio permiten concluir que no hay asociación de los niveles de magnesio sérico en pacientes con hipotiroidismo primario.

1. MARCO TEORICO

1.1 ANATOMIA DE LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides es uno de los órganos más grandes, tiene un peso promedio de 20 g. Se encuentra localizada en la parte anterior y central del cuello, sobre los espacios anterior y central de la traquea y consta de un istmo y dos lóbulos. En ocasiones puede observarse un lóbulo piramidal que sale del istmo, resto del canal tirogloso. Ver figura 1. Aproximadamente el 50% de las personas normales poseen un tercer lóbulo piramidal. El riego sanguíneo de la glándula, procede de las dos arterias tiroideas superiores (procedentes de las carótidas externas) y las dos arterias tiroideas inferiores (procedentes de las subclavias). El flujo normal de sangre es aproximadamente 100 ml/minuto, pero en los casos de hiperplasia puede exceder de los 1000 ml/minuto, lo cual presenta problemas graves durante las intervenciones quirúrgicas.

Microscópicamente, el tiroides consiste en folículos con células cuboides bajas dispuestas alrededor de un coloide rico en proteínas. En el estroma adyacente se encuentran células parafoliculares, células gangliónicas y vasos sanguíneos.⁸

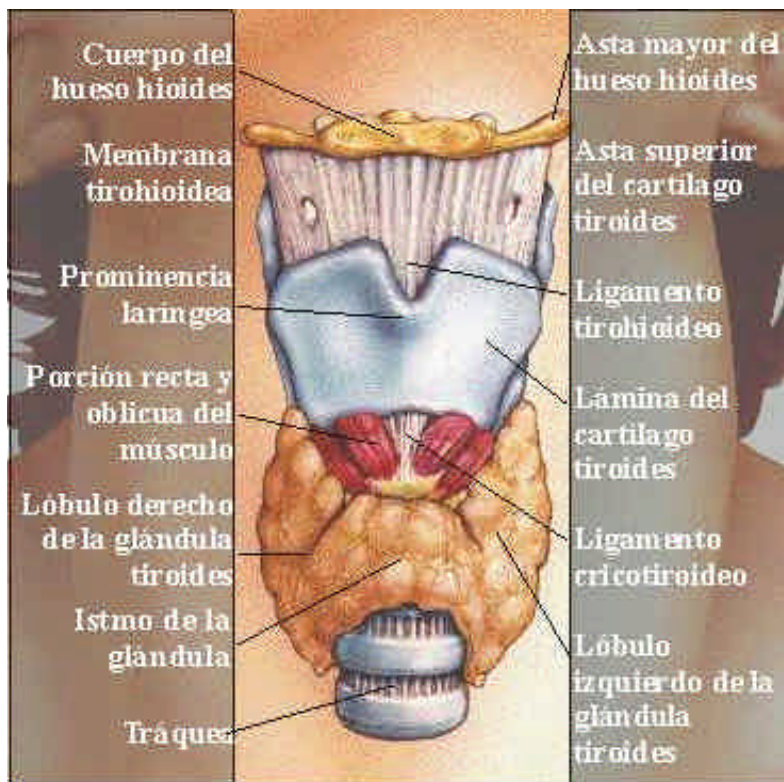


figura 1. Anatomía del Tiroides

1.2 HORMONAS TIROIDEAS, SÍNTESIS, SECRECIÓN, TRANSPORTE SANGUÍNEO Y REGULACIÓN

El tiroides sintetiza dos hormonas, la Tiroxina o T_4 y la Triyodotironina o T_3 . Son los únicos componentes de la fisiología de los vertebrados que contienen yodo. Si no hay yodo suficiente en la dieta, no hay posibilidad de sintetizar hormonas tiroideas en cuantía suficiente y esto puede ocasionar problemas que van desde una pequeña hiperplasia o bocio, no muy importantes, a una situación de severo retardo del crecimiento y déficit mental conocido como Cretinismo. Hay muy pocas zonas en el mundo en donde el aporte de yodo en las aguas sea óptimo y en casi todos los países hay áreas pobres en yodo. En países de habla hispana hay zonas

severamente deficitarias en yodo en puntos de España y en toda la zona de los Andes.⁹

1.3 DISPONIBILIDAD DEL YODO Y ABSORCIÓN

El yodo se encuentra en la naturaleza especialmente en el agua de mar, algas marinas, peces y algunos vegetales.

La cantidad de yodo necesaria para el organismo es de 80 a 200 microgramos diarios y es la que normalmente se ingiere en la dieta.

En las regiones costeras y en las zonas con una alimentación variada, la cantidad de yodo que recibe el organismo en la alimentación supera las necesidades medias.

Hay otras fuentes que pueden aumentar las reservas de yodo. La Amiodarona, un antiarrítmico que se usa con relativa frecuencia tiene 75 mg de yodo por comprimido; los contrastes radiográficos intravenosos contienen gramos de yodo, los desinfectantes como el betadine, contienen mucho yodo y el yodo se absorbe por la piel.

El yodo se toma como yoduro y en el intestino se reduce a yodo iónico y éste se absorbe muy rápidamente. El yodo que ingresa en el organismo es atrapado de forma muy eficaz por el tiroides y es tan realmente atrapado que el mecanismo de

captación se llama la "trampa del yodo". Pero no todo el yodo se fija en el tiroides, parte de él se elimina por la orina, por la saliva, por la mucosa gástrica y una parte pequeña por la leche materna durante la lactancia, el suficiente para que el niño lactante también disponga de su ración de yodo.

1.4 OXIDACION INTRATIROIDEA DE YODO

1. Atrapamiento: El yodo una vez que es atrapado por el tiroides se incorpora rápidamente al aminoácido tirosina por un proceso de oxidación. Ver figura 2.

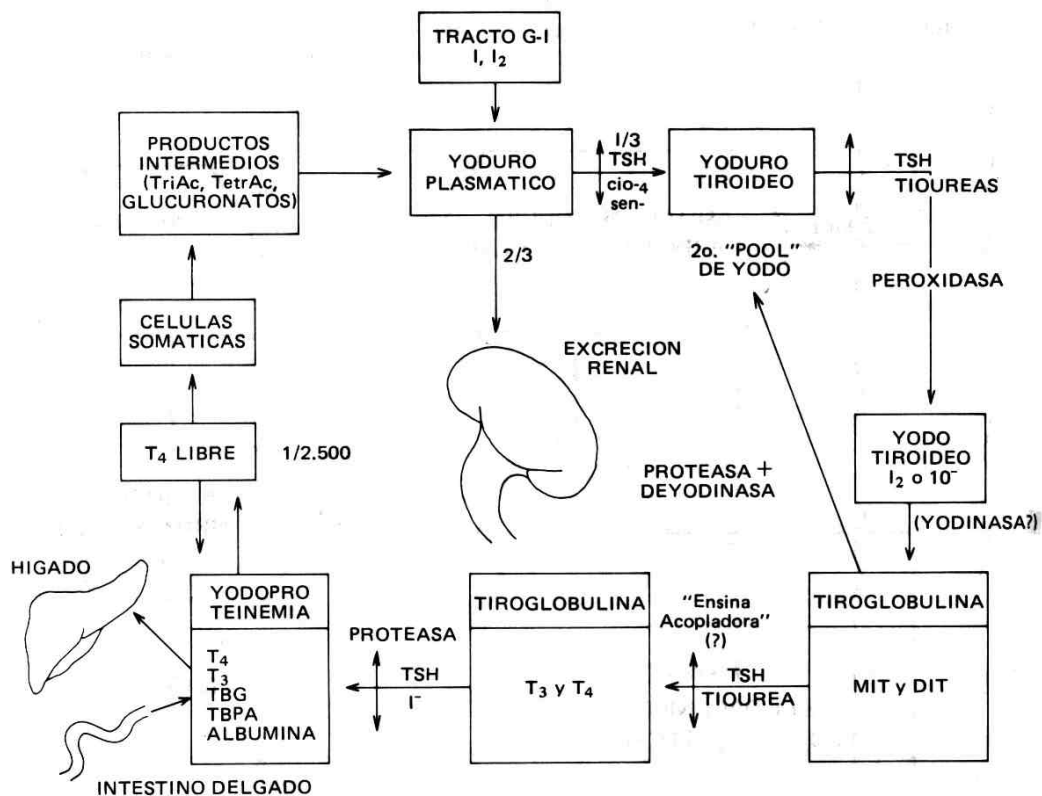


Figura 2. Síntesis de las Hormonas Tiroideas

2. La unión del yodo a la tirosina requiere la presencia de un factor que se denomina Tiroperoxidasa (TPO). Sin la presencia de la TPO el yodo inorgánico no puede convertirse en yodo orgánico y es por tanto inútil. Hay niños con una alteración en la TPO, que aunque tengan una adecuada alimentación con yodo no pueden aprovecharlo y desarrollan un bocio e hipotiroidismo infantil. Pueden producirse Anticuerpos anti-TPO que hacen que el tiroides no puede aprovechar el yodo y son los causantes de la mayor parte de los hipotiroidismos.

3. Acoplamiento de las tirosinas: El acoplamiento de una o dos moléculas de yodo a la Tirosina produce la Monoiodotirosina (T_1) o Diyodotirosina (T_2). La unión de dos moléculas de T_2 , dará origen a la Tiroxina (T_4) con cuatro átomos de yodo y el de una molécula de T_1 y otra de T_2 , formará la T_3 o Triyodotironina. Todos estos elementos se combinan y se conjugan en un producto más complejo que es la Tiroglobulina. (TGB). La Tiroglobulina es el autentico sitio de almacenamiento de hormonas tiroides y a partir de ella, la T_4 y la T_3 pasan a la sangre, como hormonas tiroideas. Figura 3.

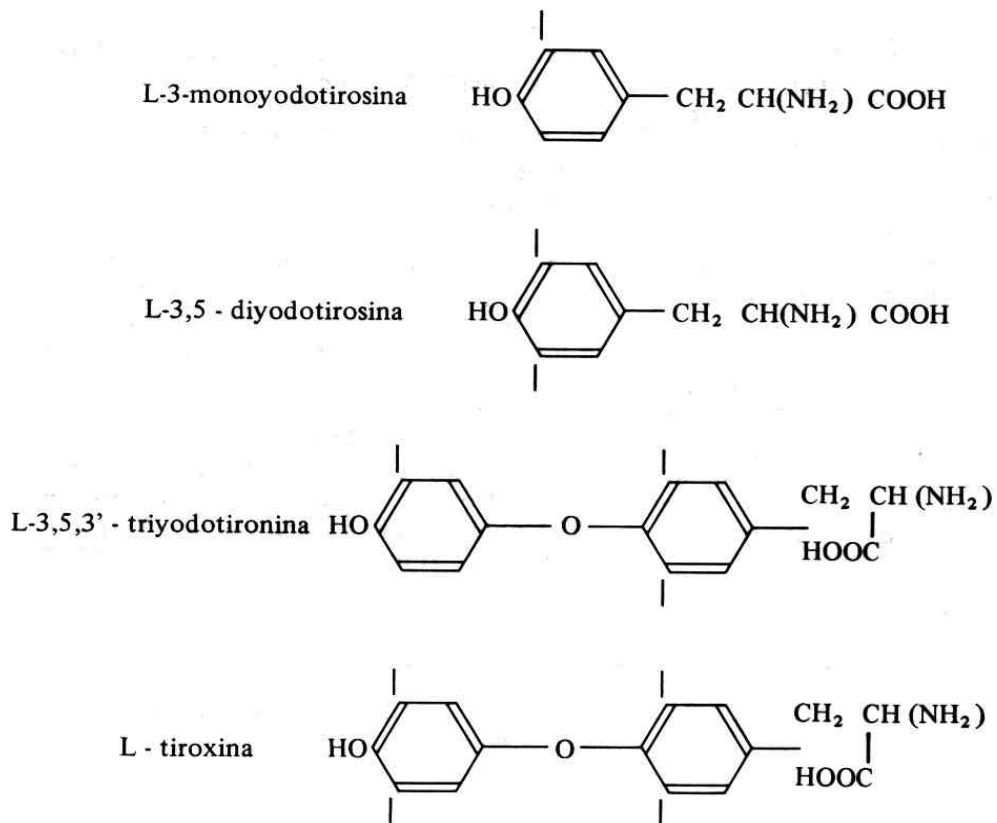


Figura 3. Hormonas Tiroideas (T_3 y T_4) y sus precursores Tirosinicos Yodados

1.5 LAS HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE

Las hormonas que producen el fraccionamiento de la Tiroglobulina, básicamente son: Tiroxina (T_4) y Triyodotironina (T_3); la Tiroxina (T_4) tiene 4 átomos de yodo por molécula, la Triyodotironina tiene solamente 3 átomos de yodo. La proporción de T_3 es muy baja en relación con la T_4 , sin embargo la T_3 es la molécula realmente activa.

Por lo dicho, pasan a la sangre la T_4 y la T_3 moléculas que son hormonalmente activas, que utilizan un "transportador", que son dos proteínas específicas llamadas TBPA (tiroxina ligada a la prealbumina) y TBG (tiroxina ligada a los glóbulos). En éste caso la mayor parte de la T_4 y la T_3 circulan en sangre en su forma ligada a la proteína y sólo en una proporción muy pequeña en su forma libre, que se denominan T_4 -Libre (T_{4f}) y T_3 Libre (T_{3f}). Esta fracción mínima constituye las auténticas hormonas activas.¹¹

La valoración de T_4 y T_3 mide la cantidad total de éstas hormonas en sangre, tanto las ligadas como las libres. Hace aproximadamente unos 10 años se comercializaron técnicas de inmunoanálisis y ahora se cuantifican también la T_4 Libre de forma rutinaria y la T_3 Libre, ésta, con mas dificultad en centros de investigación.

1.6 COMO SE REGULA LA PRODUCCIÓN, SECRECIÓN Y PASO DE LAS HORMONAS A LA SANGRE

La hormona que regula la función tiroidea y que se produce en la hipófisis se llama "hormona estimulante del tiroides" TSH (Thyroid Stimulating Hormone) y es el termostato que activa o desconecta la actividad del tiroides. Es un mecanismo muy simple y de una precisión exquisita: Cuando el nivel de hormonas tiroideas baja en sangre, la hipófisis lo detecta y aumenta la producción de TSH que estimula al tiroides para que produzca y libere mas hormona tiroidea; cuando el

nivel de hormonas tiroideas es alto, la hipófisis se frena, baja la TSH en sangre y el tiroides frena su actividad.¹⁰

El mecanismo fisiológico y bioquímico, no es realmente tan sencillo; se realiza a través del hipotálamo, que está en el cerebro inmediatamente por encima de la hipófisis y unida a ella por el "tallo hipofisario", y existe un neurotransmisor que estimula a la hipófisis a través de la TRH (tirotropin releasing hormone). Ver figura 4

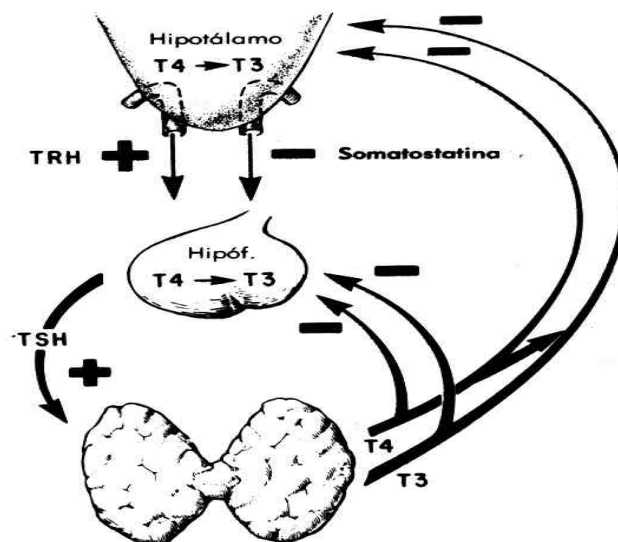


Figura 4. Eje hipotálamo – hipofisial

La producción de prolactina, que es la hormona hipofisaria que estimula la lactación, es decir la secreción de las glándulas mamarias, puede activarse también cuando se activa la de TSH, quizá porque se produce en la hipófisis en la misma zona en donde se produce la TSH y quizá también porque la TRH produzca un estímulo cruzado. Lo cierto es que en algunos casos de

hipotiroidismo en el que hay elevación de la TSH en sangre, la prolactina puede aumentar y producir secreción láctea. Una galactorrea a veces es el signo de aviso de un hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo oculto.

1.7 ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), tienen un amplio efecto sobre el desarrollo y el metabolismo. Algunos de los más destacados efectos del déficit de la hormona tiroidea ocurren durante el desarrollo fetal y en los primeros meses que siguen al nacimiento.

En el niño las alteraciones más destacadas son el déficit del desarrollo intelectual y el retraso en el crecimiento. El déficit intelectual, que es proporcional al tiempo que persista la falla de hormonas, es irreversible; el retraso en el crecimiento parece ser de origen puramente metabólico, ya que el crecimiento se adapta rápidamente a su ritmo normal después de la instauración del tratamiento.¹²

En el adulto el defecto primario de las hormonas tiroideas se manifiesta por alteraciones del metabolismo. Este efecto incluye cambios en el consumo de oxígeno y en el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono, grasas y vitaminas. Algunas de sus más importantes funciones son:

1.7.1 Efectos en la génesis del calor.

Las hormonas tiroideas, clásicamente aumentan el consumo de oxígeno, aunque éste efecto no es inmediato sino que tarda horas o quizá días en efectuarse.

El consumo de oxígeno se realiza a nivel mitocondrial por acción de la fosforilación oxidativa y cadena respiratoria cuyo producto es el ATP, gran generador de energía calórica.

1.7.2 Efectos del metabolismo protéico.

En ratas tiroidectomizadas, la administración de hormonas tiroideas produce una respuesta bifásica, de acuerdo a la dosis; así, dosis fisiológicas aumentan la síntesis protéica y disminuyen la excreción de nitrogenados; una dosis alta aumenta el catabolismo protéico y disminuye su síntesis.

Esta respuesta bifásica, de acuerdo a las dosis toma efecto en cuanto al crecimiento del animal tiroidectomizado y al del paciente con Hipotiroidismo Congénito, los cuales crecen notablemente cuando se les administra la hormona tiroidea en dosis fisiológica; los hipertiroideos tienen un balance nitrogenado negativo.

1.7.3 Efecto en el metabolismo de los carbohidratos.

Las hormonas tiroideas afectan el metabolismo de los carbohidratos en muchos de sus aspectos; así pequeñas dosis favorecen la utilización de la glucosa y síntesis de glicógeno en presencia de insulina, en ésta forma aumentan la respuesta hiperglicémica y glicogenolítica de la epinefrina, cuando ésta se administra subsecuentemente; si se administran grandes dosis de tiroxina, la respuesta es lo contrario, es decir, favorece la neoglucogénesis, al aumentar la disponibilidad de precursores tales como aminoácidos y glicerol. La tiroxina aumenta también la rata de absorción intestinal de glucosa y galactosa.

1.7.4 Efectos sobre el metabolismo de los lípidos.

En hipotiroidismo, la concentración de colesterol y fosfolípidos está aumentada y lo contrario ocurre en hipertiroidismo. Aunque la síntesis de colesterol y ácidos grasos se incrementa con la hormona tiroidea, la rata de conversión de colesterol a ácidos biliares y su excreción por la bilis están aun más aumentada, lo mismo que la degradación de las lipoproteínas de baja densidad, responsables del transporte de colesterol, fosfolípidos y carotenos, explicando en ésta forma los cambios en los lípidos plasmáticos. Además, la tiroxina favorece los efectos lipolíticos de hormonas tales como las catecolaminas y la hormona del crecimiento.

1.7.5 Efecto sobre las vitaminas.

Ya que las hormonas tiroideas aumentan los procesos metabólicos en general, así también aumentan las necesidades diarias de las vitaminas cuando hay exceso de éstas hormonas, como en hipertiroidismo. Así están aumentadas las demandas de vitaminas hidrosolubles como la tiamina, riboflavina, B12 y C, y también las liposolubles A y D. Al mismo tiempo la fosforilación de la piridoxina esta disminuida, así como la síntesis de DNP y TNP a partir de la nicotinamida. En hipotiroidismo, la conversión de carotenos a vitaminas A y de ésta al pigmento retiniano, “retinene”, está impedida, por lo cual la piel adquiere el tinte amarillento de la carotenemia en esta entidad.¹¹

1.7.6 Metabolismo óseo.

La tiroxina aumenta la actividad osteoclástica llevando a un aumento en la resorción ósea.

1.7.7 Desarrollo fetal.

Las hormonas tiroideas son importantes para los sistemas neurológico y esquelético. La ausencia o disminución de T₃ y T₄ en la vida intrauterina conduce a consecuencias deplorables para el neonato. El hecho es que T₄ y T₃ elevan el

consumo de oxígeno y la termogénesis. Estos efectos son mucho más intensos en la grasa y contribuyen a la defensa biológica contra el frío.

1.7.8 Sistema endocrino.

Las hormonas tiroideas elevan el nivel de producción de esteroides, de LH, y de FSH. La respuesta de la hormona de crecimiento al GRF es potenciada por T_3 y disminuye en el hipotiroidismo. La prolactina se eleva en 40% de los casos de hipotiroidismo.¹²

1.8 EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE ALGUNOS MECANISMOS FISIOLÓGICOS.

Las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo basal (consumo de O_2), tienden a disminuir el peso corporal cuando están presentes en exceso, intervienen en el crecimiento, potencian la acción de las catecolaminas sobre el corazón, aumentando la frecuencia respiratoria por aumento en el consumo de O_2 y la secreción de jugos digestivos, producen una mayor rapidez en el estado de alerta, aunque producen un estado de agotamiento muscular por catabolismo proteico cuando son dadas en dosis altas.¹³

1.9 ACCION A NIVEL MOLECULAR

Las hormonas tiroideas regulan la función nuclear, penetrando a través de la membrana celular por difusión entre las dobles capas de lípidos en virtud de sus

cualidades hidrofóbicas. Se unen a proteínas citoplasmáticas, concentrándose antes de unirse al núcleo. La especificidad de T_3 se deriva de la asociación con histonas y estrecha relación con la cromatina, lo que sugiere una acción en la función nuclear, aumentando, por ejemplo, el nivel de RNAm citoplasmático. Algunos RNAm son estimulados por T_3 , incluyendo el que codifica la hormona del crecimiento, la alfa -globulina y la ATPasa Na^+K^+ , los efectos de las hormonas tiroideas en el metabolismo intermediario, son mas acentuados en la síntesis y degradación de colesterol (predominando el último fenómeno) y la rápida metabolización del caroteno sérico. La lipólisis está aumentada durante la administración de T_4 y T_3 , probablemente por potenciación de catecolaminas; la neoglucogénesis y la glicogenólisis están aumentadas por el suministro de T_3 ; éste último efecto es mediado por la degradación más rápida de insulina¹². Ver figura 5.

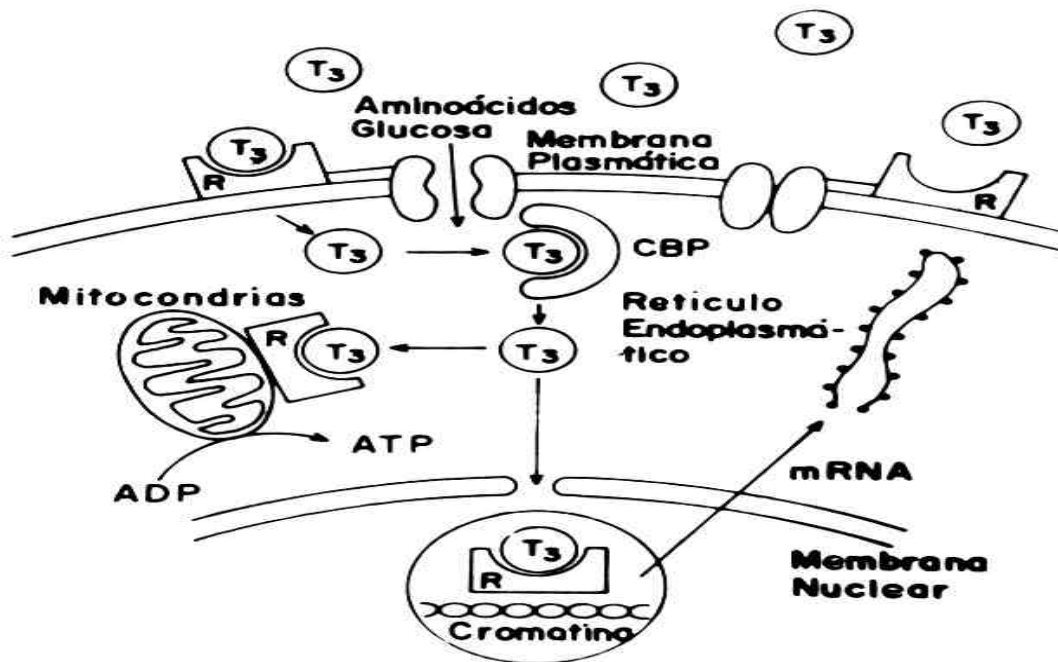


Figura 5. Acción de las hormonas tiroideas a nivel molecular

2. PATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA DEL TIROIDES

2.1 HIPOTIROIDISMO

Es el estado metabólico que resulta de la deficiencia de hormonas tiroideas. En la mayoría de los casos, ésta se origina en una patología glandular tiroidea y se denomina hipotiroidismo primario; es un poco más raro el hipotiroidismo por falta de estimulación de TSH y se denomina hipotiroidismo secundario y cuando el defecto es por falta de estimulación de TRH, el hipotiroidismo es terciario.

Prevalencia en el adulto: 0.35 - 1% en la población general. Es más frecuente en mujeres y en personas mayores.

El 95% de los casos de hipotiroidismo son primarios (patología tiroidea).

2.1.1 MANIFESTACIONES CLINICAS

En el adulto los signos y síntomas de hipotiroidismo son inespecíficos y generalmente de curso insidioso. Incluyen: aumento de peso, fatiga, astenia, letargia o somnolencia, constipación, intolerancia al frío, artralgias, trastornos menstruales, anorexia, piel seca, cabello quebradizo y seco que se cae fácilmente, "calambres", pérdida de la agilidad motora e intelectual. En la infancia se

presentan problemas como retardo en el crecimiento (talla baja) y retardo mental. Cuando existe un hipotiroidismo severo o mixedema, el paciente presenta además faces abotagadas, piel pálida o amarillosa y fría, cabello escaso, edema periorbital, marcha lenta y torpe, depresión, bradicardia y prolongación de la fase de relajación del reflejo aquiliano. El estado más severo se denomina mixedema en el cual predominan la hiponatremia, la depresión respiratoria y el colapso vascular.

Se debe buscar activamente la presencia de hipotiroidismo en pacientes con bocio, hipercolesterinemia, hiperlactinemia y osteoporosis; en aquellos tratados con amiodarona, y en quienes presenten alguna otra enfermedad inmune organoespecífica o no organoespecífica.

En los pacientes de edad avanzada los signos y síntomas no son tan evidentes, en la práctica muchos pacientes consultan estando oligosintomáticos (principalmente mujeres) a quienes se les encuentran TSH elevada con T₄ normal (lo que se conoce como hipotiroidismo subclínico), esto hace que la sensibilidad del índice disminuya.¹⁴

2.2. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SECUNDARIO TERCIARIO AUTOLIMITADO

a. SIN BOCIO LESION HIPOFISIARIA LESION HIPOTALAMICA

- Por tiroiditis subaguda:

- Defectos congénitos: Panhipopituitarismo Defecto congénito Quervain (con carácter recesivo ligado al cromosoma X), silente, postparto.
- Ideopático (tiroiditis) Deficiencia aislada de TSH Lesión: Neoplásica, Post-suspensión de terapia

b. CON BOCIO

- Defecto biosíntesis
- Deficiencia yodo
- Tiroiditis de Hashimoto
- Transmitido por madre (drogas antitiroideas - I)
- Drogas (litio, amiodarona, exceso I, fenilbutazona)

Los pacientes hipotiroideos pueden presentar alteraciones inespecíficas del laboratorio tales como:

- Aumento de colesterol, triglicéridos, LDL
- Alteración de la tolerancia oral a la glucosa

2.3 HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

A medida que las pruebas de función tiroidea se volvieron más sensibles, su uso en pacientes sin síntomas claros de enfermedad tiroidea, ha puesto en evidencia la existencia de muchos pacientes oligo o asintomáticos pero con alteración de las pruebas de función tiroidea (TSH).

Se define hipotiroidismo subclínico a los pacientes oligo/asintomáticos con una TSH alta y T₃ y T₄ normales o levemente disminuidas.

2.3.1 Causas

Espontánea: Tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto). Es la causa más frecuente y la prevalencia aumenta con la edad. Estos pacientes tienen anticuerpos antimicrosomales positivos generalmente.

Iatrogénico: Subtratamiento de hipotiroidismo/postratamiento de hipertiroidismo, sobretodo con yodo radioactivo o cirugía.

Drogas: Litio, amiodarona y otras medicaciones que contengan yodo.

La prevalencia es de 3% en los adultos, 10% en mujeres posmenopáusicas y 15 % en mayores de 65 años.⁹

2.4 TIROTOXICOSIS

Tirotoxicosis hace referencia a los hallazgos clínicos y bioquímicos que resultan de tener elevados los niveles de hormona tiroidea en sangre. El término hipertiroidismo se reserva para aquellas enfermedades del tiroides en las cuales existe sostenida hiperfunción de la glándula con aumento en la secreción de hormona tiroidea.

Las causas más frecuentes son de origen tiroideo (primario) y en raras ocasiones se puede deber a hipersecreción hipofisiaria de TSH (secundario). Tiene una

prevalencia del 0.3% en la población general, también es más frecuente en mujeres (8:1 con relación a los hombres) y en personas mayores de edad.

2.4.1 Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más frecuentes son: reducción de peso, nerviosismo, labilidad emocional, temblor distal, intolerancia al calor, debilidad muscular, alteraciones del ciclo menstrual, insomnio, sudoración, fatiga, palpitaciones, disnea de esfuerzo, hiperdefecación y cambios de apetito. En los pacientes ancianos pueden predominar síntomas cardiovasculares (angina) y miopáticos o presentarse con cuadro de depresión y apatía (tirotoxicosis apatética).

Al examen físico se aprecia bajo peso, taquicardia, disminución en la fuerza muscular, temblor distal, piel caliente, eritema palmar, retracción parpebral (faces asustadizas) e hiperreflexia; en ancianos son frecuentes las arritmias. En casos etiológicos específicos puede encontrarse bocio, exoftalmos y mixedema pretibial.

En estados severos, puede llegarse a la crisis tirotóxica o “tormenta tiroidea” caracterizada por extrema irritabilidad, delirio o coma, fiebre severa, taquicardia o fibrilación auticular, hipotensión, vómito y diarrea. Quizás la entidad clínica que más se confunde con la tirotoxicosis sea el trastorno de ansiedad.⁹

3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la cuantificación de las hormonas tiroideas:

3.1 TIROXINA (T₄)

La Tiroxina circula en su casi totalidad (99.97%) transportada o ligada a las proteínas, fundamentalmente la TBG (Tiroxin Binding Globulin o Globulina Fijadora de Tiroxina).

La Tiroxina Ligada a la TBG es inactiva, es decir no tiene actividad hormonal. Solo el 0.03 % de la T₄ que se mide, y que corresponde a la T₄ Libre tiene actividad hormonal. La cifra de tiroxina total en sangre puede estar influenciada por alteraciones de las proteínas transportadoras, pero tiene que ser una alteración muy importante para que llegue a alterar los niveles sanguíneos de T₄.

Una divergencia que se repite en la comprobación ya es una pista para buscar alteraciones de la TBG o en la cuantía de las Proteínas Transportadoras (la albúmina también tiene alguna participación). Y éstas alteraciones son relativamente frecuentes en algunas circunstancias, embarazo por ejemplo, o en algún tipo de tratamientos.

Los niveles normales de T_4 se encuentran entre 4.5 y 12.5 ug/dl (microgramos/decilitro) o expresado en otras unidades entre 55 y 160 nmol/L (nanomoles/Litro).⁵

3.2 TIROXINA LIBRE (T_{4f})

Las cifras de Tiroxina Libre reflejan exactamente la actividad y la cuantía de ésta hormona disponible para actuar a nivel periférico, dentro de las células. Una T_{4f} alta es signo de hiperfunción tiroidea y una T_{4f} baja de hipofunción tiroidea.

Una T_{4f} normal no significa absoluta normalidad. Los receptores hipotálamo-hipofisarios son de una sensibilidad extraordinaria y podemos encontrar una elevación de la TSH, moderada pero significativa, con niveles normales de hormonas tiroideas en sangre, como ocurre en el hipotiroidismo subclínico.

3.3 TRIYODOTIRONINA (T_3) Y TRIYODOTIRONINA LIBRE (T_{3-f})

La Triyodotironina se encuentra en sangre ligada a la globulina TBG en una proporción elevada (99.7%), circulando en forma libre solo el 0.3%. Realmente ésta última es la fracción hormonal realmente activa.

La valoración analítica de T_3 es mucho más compleja que la de T_{4f} y se realiza por los mismos métodos. La cuantía de esta hormona en sangre es mucho más baja

que T_4 y las técnicas analíticas son algo más imprecisas que las de valoración de T_4 o T_4f . La valoración de la T_3 Libre es bastante compleja y en la práctica se realiza solamente en centros de investigación.

La valoración de T_3 en sangre puede no ser imprescindible y muchas veces no se solicita, pero es la única forma de descubrir lo que se denomina "Hipertiroidismo- T_3 " que es una forma muy poco frecuente de Hipertiroidismo en el que sólo hay elevación de esta hormona.¹²

3.4 HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES (TSH)

Hasta 1980, año en que se pudo disponer de tecnología que permitiera la preparación comercial de anticuerpos monoclonales, no se había dispuesto de un método realmente fiable para la valoración de la TSH, a más de las técnicas de RIA y las de quimiofluorescencia. Entre 1960 y 1980 se utilizaron técnicas también de inmunoanálisis pero poco sensibles (técnicas de 1ª generación). En 1980 se incorporaron las técnicas de 2ª generación, a partir de 1990 se dispuso de técnicas denominadas "ultrasensibles" que permiten valorar niveles de TSH en sangre de 0.01 microunidades/mililitro, son las técnicas de 3ª generación.

Con este nivel de sensibilidad, la valoración de TSH se ha convertido en el método más valioso para el estudio de las alteraciones funcionales tiroideas, Tanto en lo que respecta a las situaciones de hiperfunción, como a las de hipofunción.¹⁴

4. MAGNESIO

El magnesio es un importante elemento en la salud y en la enfermedad, es el segundo catión intracelular más abundante en el organismo tras el potasio, y el principal catión divalente intracelular. Su importancia metabólica es bien conocida pues se ha identificado como cofactor de más de 300 reacciones enzimáticas que afectan el metabolismo energético y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. La hipomagnesemia es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados y máxime cuando éstos son pacientes críticos ($\pm 65\%$). Aunque cifras séricas bajas de magnesio presuponen la presencia de depleción intracelular, concentraciones séricas normales pueden presentarse en situaciones de déficit intracelular de magnesio con importante repercusión clínica. Teniendo en cuenta que sólo un 1% del Mg corporal se encuentra en el líquido extracelular, las concentraciones séricas de Mg pueden no reflejar adecuadamente su situación, por lo que se ha propuesto el empleo de técnicas que determinen su concentración intracelular.

La identificación de los pacientes que potencialmente pueden presentar depleción de Mg, requiere un claro conocimiento de los factores de riesgo asociados a deficiencia de Mg: diabetes mellitus mal controlada, ingesta excesiva de alcohol, diarrea severa, importante esteatorrea y, empleo de fármacos que favorecen su excreta renal.¹⁵

4.1 METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio representa el 0,05 % del peso corporal total. El cuerpo humano contiene 0,33 g/kg (\pm 1,32 mmol/kg) de Mg o lo que es prácticamente lo mismo 2.000 mEq o 1.000 mmol (24 g). El 1 % es extracelular, el 68 % está depositado en el hueso, y el 31 % restante está en el espacio intracelular. En el compartimiento intracelular el Mg puede estar en solución, en equilibrio con los niveles plasmáticos de dicho catión, o formando parte de componentes orgánicos; interviene en la activación de numerosos y fundamentales sistemas enzimáticos. La mayor parte del Mg está unido al ATP, y la tasa de Mg-ATP está en equilibrio con los niveles de Mg libre, por el principio de acción de masas. Al intervenir el ATP en la gran mayoría de las transformaciones metabólicas, el mantenimiento de niveles adecuados de Mg resulta fundamental. Además, el ión Mg puede actuar como cofactor y modular la actividad enzimática propiamente dicha. Por todo ello, la mayor parte de las adenosintrifosfatasas (ATPasas) conocidas dependen del Mg, mientras que algunas pueden ser independientes para su activación de los niveles de calcio, sodio o potasio³. Este ión interviene tanto en la bomba celular sodio-potasio como en la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas y grasas, y como factor limitante de la fosforilización oxidativa, existiendo una correlación entre los niveles intracelulares relativos de Mg, potasio y fosfatos de alta energía y la actividad metabólica celular. Por esto, el aumento de la actividad incrementará las relaciones magnesio / calcio, potasio / sodio y la concentración total de fosfatos.¹⁶

Los niveles séricos de Mg oscilan entre 0,62 y 1 mmol/l (1,2-2,0 mEq/l), de los cuales 0,6 mmol/l (1,2 mEq/l) se encuentran en forma libre. Al igual que el calcio plasmático, el Mg plasmático total (1,7-2,3 mg/100 ml) está compuesto de una fracción ionizada (1,3 mg %), una pequeña fracción compleja (0,3 mg %), y una fracción ligada a proteínas que es medida por la diferencia entre el Mg total y el ultrafiltrable. Se ha intentado establecer una relación entre el Mg y la parathormona, pero se ha comprobado que, si bien la concentración sérica de Mg influye en la secreción de dicha hormona, la respuesta hormonal no es capaz de regular la magnesemia.

La regulación de la magnesemia depende de los sistemas de transporte iónico y de la interacción con otros elementos, entre los cuales cabe destacar el calcio, el fósforo, y los hidrogeniones. El paso del Mg al interior de la célula y su captación por la mitocondria se lleva a cabo por transporte activo.¹⁷

Los niveles plasmáticos de Mg son muy constantes y dependientes de la rápida adaptación renal, por ello descensos en la ingesta de Mg, se continúan de rápidas caídas en su débito urinario y más tardíamente de hipomagnesemia. El contenido total del Mg está regulado por su absorción intestinal y por su manejo renal.

A nivel tubular, se describen cuatro componentes: filtración, reabsorción, secreción y reabsorción del Mg segregado. El 25 % es reabsorbido en el túbulo proximal y el 50-60 % lo es en el asa de Henle. En la hipomagnesemia, la pérdida por heces

puede ser despreciable y la eliminación urinaria decrece a 0,5-1 mmol (1-2 mEq) por día.

4.2 VALORACION DE LOS NIVELES DE MAGNESIO

La escasa correlación entre el nivel plasmático y la cantidad total de magnesio supone un escollo a la hora de detectar carencias o acúmulo excesivo de éste catión. Dado su carácter fundamentalmente intracelular, se ha intentado realizar su cuantificación por los niveles de Mg en el eritrocito y en el músculo.

La mayoría de las veces se procede únicamente a determinar el Mg sérico por espectrofotometría de absorción atómica, asumiendo que pueden coexistir cifras plasmáticas normales con niveles intracelulares bajos, y, por el contrario, pueden hallarse niveles séricos bajos sin depleción de Mg intracelular.

Además, casi un 50 % del Mg sérico está unido a proteínas, y la cuantificación del Mg sérico total no permite valorar adecuadamente los niveles del Mg ionizado libre. La eliminación urinaria de Mg está interferida por la insuficiencia renal; por eso, se considera necesario medir, además de la cantidad de Mg eliminada en 24 horas, el índice de excreción de Mg, que consiste en la concentración de Mg urinario/concentración de creatinina urinaria, multiplicado por la concentración sérica de creatinina, y que refleja los miligramos por cada 100 ml de filtrado glomerular.²⁰

Tabla 1		
Valores de laboratorio		
	Valor medio	Rango normal
Magnesio sérico (mg/100 ml)	1,98	1,77-2,12
Magnesio urinario (mg/d)		
Mujeres	78	34-157
Varones	90	44-147
Magnesio (o)/creatinina (o)		
Mujeres	0,075	0,027-0,129
Varones	0,061	0,034-0,12
Indice excreción magnesio (mg/100 ml de FG)		
Mujeres	0,059	0,029-0,108
Varones	0,058	0,023-0,099

Tabla 1. Valores del Magnesio. Fuente Barco 2000

4.3 HIPOMAGNESEMIA

El trastorno más frecuente del metabolismo del Mg es la hipomagnesemia. Cuando sólo existe una falta prolongada de aporte, los mecanismos compensadores (reducción de las pérdidas fecales y urinarias) permiten mantener niveles séricos adecuados durante largo tiempo y la sintomatología tarda meses en aparecer. En presencia de patología que favorezca las pérdidas de Mg, los síntomas aparecen mucho más precozmente.

4.3.1. Cuadro Clínico

Primero aparecen síntomas inespecíficos, como anorexia, náuseas, vómitos, disfagia por espasmo esofágico, obnubilación y debilidad. Posteriormente

aparecen cuadros más característicos como parestesias, calambres musculares, irritabilidad, agresividad, imposibilidad de fijar la atención y estados confusionales.

4.3.2 Causas de Hipomagnesemia

Las principales causas son.

- Trastornos nutricionales

Un insuficiente aporte de Mg en la dieta, así como cuadros carenciales muy severos de potasio y/o fósforo (al tratarse de los tres más importantes elementos intracelulares), puede conducir a hipomagnesemia.

La nutrición parenteral total puede ser causa de hipomagnesemia. Con aportes adecuados de fósforo y potasio, la reducción de la eliminación urinaria de Mg y de su índice de excreción, permite mantener los niveles de Mg plasmático e intraeritrocitario durante los primeros días de una nutrición parenteral sin Mg. No obstante, cualquier fallo en los mecanismos de adaptación (trastornos gastrointestinales y/o insuficiencia renal), puede provocar hipomagnesemia severa, incluso sintomática.

- Trastornos gastrointestinales

Existen defectos específicos primarios, como la hipomagnesemia familiar, en los cuales existe disminución de la absorción intestinal de Mg. Estos cuadros son raros y se manifiestan en la infancia. Deben distinguirse de algunos cuadros anecdóticos de hipomagnesemia secundarios a lactancias excesivamente prolongadas.

En el adulto, puede aparecer hipomagnesemia en los procesos malabsortivos que cursan con esteatorrea, como el esprue no tropical, el síndrome del intestino corto, las pancreatopatías crónicas y la patología biliar. Se forman jabones de ácidos grasos y Mg en la luz intestinal que no son absorbidos. En la esteatorrea aparece un cuadro carencial múltiple y junto a la hipomagnesemia aparece hipocalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia y déficit de vitaminas liposolubles (K, A y D).²⁴

Existen pérdidas excesivas de Mg en las diarreas graves, en la colitis ulcerosa, en las gastroenteritis, y en las fístulas intestinales o biliares.

- Trastornos endocrinometabólicos

En los diabéticos mal controlados no resulta infrecuente encontrar cifras bajas de Mg. La hipomagnesemia puede aparecer en el curso del tratamiento de la cetoacidosis, cursando ocasionalmente con tetania. Se ha descrito también en las situaciones hiperosmolares no cetósicas de los diabéticos, comprobándose que la diuresis osmótica inducida por la glucosuria incrementa las pérdidas urinarias de Mg. En el aldosteronismo primario, la aldosterona incrementa tanto la excreción

fecal como la urinaria. A este último nivel la expansión del volumen intravascular propia del aldosteronismo contribuye a aumentar las pérdidas urinarias. Los hipertiroideos suelen presentar hipomagnesemia, pero raramente es sintomática.

En el hiperparatiroidismo primario, no resulta infrecuente la hipomagnesemia, con disminución del Mg muscular y aumento de las pérdidas urinarias. Además de los mecanismos dependientes de la hipercalcemia, la parathormona puede disminuir la reabsorción tubular de Mg. Aunque confirmado experimentalmente en animales, éste efecto no ha sido comprobado en el hombre, y es cuestionado por muchos autores. De hecho, muchos hiperparatiroidismos cursan sin hipomagnesemia.

- Alcoholismo

En el alcoholismo crónico puede aparecer malabsorción intestinal y esteatorrea, junto a una alimentación deficiente. La sobrecarga de etanol incrementa transitoriamente las pérdidas urinarias de Mg por efecto directo sobre el riñón. Por ello, la hipomagnesemia es la regla en el paciente alcohólico, siendo leve en los pacientes con buen grado de nutrición y adecuada función intestinal, y severa en los pacientes con deterioro orgánico. En estos casos se acompaña de hipocalcemia, hipofosfatemia e hipokaliemia.

- Aumento de excreción renal

El fracaso tubular renal dificulta la reabsorción de Mg y por ello, en presencia de tubulopatía familiar primaria, fracaso renal no oligúrico, fase poliúrica de los fracasos renales, resolución de la uropatía obstructiva y tras el trasplante renal,

puede aparecer hipomagnesemia, a menudo acompañada de hipokaliemia y, en ocasiones, de hipercalciuria. La falta de aporte, la disminución del catabolismo y la falta adecuada de regulación renal de las pérdidas, con índices de excreción de Mg elevados conduce a hipomagnesemia.

- Síndrome de agresión

La aparición de cifras bajas de magnesemia sérica en pacientes críticos, sin causa evidente de depleción, se ponen en relación con los altos niveles de catecolaminas. Empleando técnicas de determinación de las cifras de Mg intracelular, se ha observado depleción de éste catión en aproximadamente la mitad (20-65 %) de los pacientes críticos, asociándose la depleción a mayor morbi-mortalidad. En el postoperatorio inmediato, suele aparecer una fase transitoria de hipomagnesemia, sin evidencia de carencia de Mg, aunque también se ha referido aumento en la mortalidad cuando los niveles séricos de Mg son menores de 1,2 mg/dl (0,5 mmol/l).

- En el individuo sano

Se ha descrito ligera hipomagnesemia en los atletas sobre-entrenados y en las fases de aclimatación al frío.

4.4 REQUERIMIENTOS DE MAGNESIO

El contenido diario habitual de Mg en la dieta es de 15 a 20 mmol. Los cereales, legumbres, guisantes y frutos secos son ricos en Mg, mientras que su concentración es menor en las carnes, pescados y frutos frescos. La absorción se realiza a nivel del yeyuno y del íleon y corresponde a un 30-40 % del Mg ingerido. En presencia de hipomagnesemia este porcentaje aumenta hasta el 70%. Con dietas pobres en Mg, pacientes deplecionados, la eliminación fecal es prácticamente indetectable, mientras que tras la sobrecarga oral o en la hipovitaminosis D, la absorción se hace mínima. Las necesidades diarias se han establecido en 0,3 mEq/kg/d lo que corresponde a unos 350 mg/d.

Cuando el paciente precisa nutrición artificial, y sobre todo si el soporte nutricional se efectúa por vía parenteral, es necesario realizar un aporte diario de Mg entre 10 y 15 mEq/d Aunque hemos comprobado que la omisión de éste aporte, en ausencia de falla renal y/o de depleción previa, puede ser bien tolerado durante la primera semana a expensas de su reducción en la eliminación urinaria, es conveniente efectuar desde el principio un aporte adecuado.²⁵

5. JUSTIFICACIÓN

Este estudio permite asociar si la concentración del magnesio sérico puede variar en los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismos primario.

El hipotiroidismo primario es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes. Como la mayoría de las enfermedades tiroideas, su presencia es más común en el sexo femenino. En ellas la prevalencia se empieza a elevar a partir de los 35 años de edad y en hombres a partir de los 50 años.³

Estudios epidemiológicos prospectivos han encontrado que una de 71 mujeres mayores de 50 años, presentan hipotiroidismo sintomático no sospechado previamente. En estudios de tamizaje de población mayor de 60 años, la prevalencia de Hipotiroidismo Clínico no sospechado alcanza 7 por 1000 hombres y 18 por mil mujeres.

De todos los casos de Hipotiroidismo, 70 a 80% son causados por Tiroiditis Autoinmune. En forma general se podría afirmar que en el mundo la prevalencia de Hipotiroidismo Clínico llega hasta 8 casos por 1000 personas.⁴

Una de las características más significativas del magnesio, es su distribución no uniforme en los compartimentos líquidos del organismo, más de la mitad de los depósitos corporales totales se localizan en hueso y un 1% en plasma.

La distribución del magnesio en adultos es, en el hueso un 55%, en músculo 27% y en tejidos blandos 20%. Estadísticamente la concentración en suero sanguíneo es entre 1,6 y 3,0 mg/dl. Al ser un ión exclusivamente intracelular los niveles séricos pueden ser normales, frente a una depleción o exceso de éste ión, por tanto su prevalencia en enfermedad es desconocida.⁵

En nuestro medio la determinación de éste ión sérico, no ha entrado a formar parte de los laboratorios de rutina en personas que padecen Hipotiroidismo.

Por lo tanto en éste trabajo se determinaron las concentraciones del magnesio sérico en pacientes hipotiroideos y en pacientes controles, y así poder asociar los niveles encontrados con el hipotiroidismo.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar y asociar los niveles de magnesio sérico en pacientes con Hipotiroidismo Primario y grupo control.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ◆ Determinar el valor de TSH en los pacientes en los sueros control por el método de quimioinmunoluminiscencia.
- ◆ Cuantificar el magnesio sérico en grupo control y pacientes hipotiroideos por el método de Espectrofotometría de Absorción Atómica.
- ◆ Determinar el rango de valores de magnesio sérico en el grupo control.
- ◆ Definir rango de valores mínimo y máximo para valores de magnesio.
- ◆ Asociar los datos obtenidos de magnesio sérico tanto en grupo control como en pacientes con hipotiroidismo primario.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 MATERIALES

Tubos de polietileno	Lámpara de magnesio
Ácido tricloroacético al 10% p/v	Magnesio metálico
Kit para TSH de tercera generación	Agua deionizada
Tubos de Khan 13x 100 mm.	Centrífuga
Espectrofotómetro de llama AA 640-13	Sistema vacutainer
Shimatzu	

7.2 METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de casos y controles del cual se tuvo en cuenta variables independientes y dependientes. Las variables independientes fueron el sexo (masculino y femenino), edad (15 a 70 años), dieta (sin suplementos vitamínicos de magnesio).

La variable dependiente fue la concentración de magnesio sérico.

El tamaño de la muestra se refirió a la estadística de 1997 (asistencia de consulta e ingreso hospitalario de pacientes con hipotiroidismo primario entre los 15 y 70 años en la ciudad de Bogotá) del Ministerio de Salud. Se tomó una población de 46 pacientes con sus respectivos controles a través de la fórmula:

$$n = \frac{(N \cdot S)^2}{(n-1)(e/2)^2 + (s)^2}$$

donde N = número total de medidas de la población (estadísticas del 97)

S^2 =varianza (datos obtenidos de una muestra piloto de valor de TSH en pacientes con hipotiroidismo)

e= error

n= tamaño de muestra

Se estudiaron 46 pacientes “sanos” (grupo control) sin patología tiroidea conocida, confirmado por el resultado de la TSH de tercera generación, realizado en la sección de Endocrinología del Hospital San Ignacio, y 46 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario, confirmado por el endocrinólogo y por las pruebas de laboratorio (TSH, T_4f), consignadas en las historias clínicas respectivas, en el centro médico Saint Louis, dando un total de 92 (hombres y mujeres) en edades entre 15 y 70 años de edad, quienes fueron informados del protocolo a seguir y dieron su consentimiento.

El estudio se realizó durante el periodo comprendido entre octubre del 2001 a febrero del 2002, tiempo durante el cual, se recopilaron los datos de los controles y de los enfermos.

La selección de los pacientes hipotiroideos se hizo a través de las historias clínicas, consignadas en el centro médico; la selección de los controles por la cuantificación de TSH. Se tuvieron en cuenta unos criterios de inclusión y de exclusión consignados en encuestas. Ver anexo 1

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes Hipotiroideos: TSH mayor al límite normal con Hormonas tiroideas bajas. Diagnóstico de hipotiroidismo primario, con edades comprendidas entre 15-70 años, esto según criterio médico.
- Pacientes Normales: Pacientes “sanos” con perfil tiroideo normal, con edades comprendidas entre 15-70 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes hipotiroideos: Se excluyen aquellos con otro diagnóstico diferente a hipotiroidismo primario, hiperfunción tiroidea, quienes recibieran terapia de suplencia hormonal y vitamínica, quienes estuvieran en tratamiento, en embarazo y recibiendo medicamentos que potencialmente pudieran afectar el análisis, quienes padecían o hubieran padecido enfermedades como angina de pecho,

infarto del miocardio, enfermedades hepáticas y renales y quienes hayan tenido diarrea una semana antes o al momento de la toma de muestra.

- Pacientes Normales: No participan quienes tengan perfil tiroideo anormal, historia familiar de enfermedad tiroidea, que estén tomando algún suplemento que contenga magnesio, en embarazo, quienes estén tomando anticonceptivos, o algún tipo de medicamento que puedan afectar el análisis, quienes tengan o hayan tenido: angina de pecho, infarto del miocardio, enfermedades hepáticas y renales y quienes hayan tenido diarrea una semana antes o al momento de la toma de muestra.

La concentración sérica de TSH en los pacientes sanos, se midió por quimioinmunoluminiscencia en un inmólite de tercera generación, en la sección de Endocrinología del Hospital San Ignacio.

La concentración sérica de magnesio, se determinó por espectrofotometría de absorción atómica de llama, en el espectrofotómetro modelo AA 640-13 Shimatzu de las instalaciones de la Pontificia Universidad Javeriana. El principio de la absorción atómica comprende el estudio de la absorción de energía radiante (general de las regiones ultravioleta y visibles) por átomos neutros en estado gaseoso. El elemento que se determina debe ser reducido al estado elemental, vaporizado e introducido en el haz de radiación procedente de la fuente. El espectro de absorción de un elemento en su forma atómica gaseosa consta de una serie de estrechas líneas bien definidas y que surgen de transiciones

electrónicas de electrones exteriores. Así un espectro de absorción atómica en llama consta de líneas de resonancia que son el resultado de transiciones del estado fundamental a niveles superiores.

En la absorción atómica, la radiación absorbida por los átomos no ionizados y no combinados, es la que se determina.¹⁶

Se desproteinizó con ácido tricloroacético preparado al 10% p/v las muestras y los controles, para que las proteínas no dificulten la lectura.

Con las lecturas de los patrones se elaboró una curva de calibración “Absorbancia Vs. Concentración”.

Las muestras desproteinizadas se leen en iguales condiciones que los patrones y sus lecturas de absorción se interpolan en la curva de calibración y se obtienen las concentraciones respectivas.

Las condiciones del espectrofotómetro de llama para la lectura del magnesio sérico fueron:

Corriente de lámpara 3.5 amperios

Flujo de aire 9 Lt/min

Flujo de acetileno 2 Lt/min

Rendija 3.8 Amgstron

Longitud de onda 282.5

Altura del quemador 5 mm.

Para la cuantificación del magnesio se prepara un stock de 100 ppm, del cual se prepararon por dilución dos patrones de 0,2 y 0,4 ppm de magnesio.

Para el almacenamiento, procesamiento y análisis de los resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.1, a través de herramientas de estadística descriptiva como promedios, desviación estándar, valores máximo y mínimo para variables de tipo numérico, análisis de frecuencia y de tabulación cruzada para las variables de tipo categórico.

Las comparaciones entre las proporciones independientes dentro de los grupos se realizaron mediante la prueba del Chi-cuadrado. Se considera como diferencia estadísticamente significativa los valores de $p < 0.05$.

Se utiliza modelo multivariado de análisis de varianza ANOVA a dos entradas, para determinar diferencias entre el grupo de enfermos y sus controles así como su interacción con la variable sexo.

8. RESULTADOS

Un total de 92 pacientes de los cuales 46 son controles y los otros 46 diagnosticados con hipotiroidismo primario, con edades entre 15 y 70 años reunidos entre septiembre del 2001 a febrero del 2002.

- ◆ El promedio de edad de los pacientes sanos fué de 27 años y para los enfermos de 41 años. Ver tabla 2.
- ◆ La distribución por edades mostró que en 20 pacientes enfermos (43,5%) las edades oscilaban entre 30 y 45 años, seguido de 18 pacientes enfermos (39,1%) para mayores de 46 años.
- ◆ El resultado de los controles para TSH osciló entre 1,919 uIU/ml con una desviación típica de 1,0119, con un valor mínimo de 0,3 uIU/ml y un valor máximo de 4,2 uIU/ml. Ver figura 8.
- ◆ Para los valores de magnesio se encontró una media de 2,066 mg/dl con una desviación típica de 0,19 con un valor mínimo de 1,8 mg/dl y un valor máximo de 2.8 mg/dl.

- ◆ En los otros 46 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario, la media para TSH fué de 28,906 ulu/ml con una desviación típica de 22,99 ulU/ml.
- ◆ El valor mínimo encontrado fué de 3,6 ulU/ml y el valor máximo de 90 ulU/ml.
- ◆ Para valores de magnesio la media fué de 2,059 mg/dl con una desviación típica de 0,29 mg/dl con un valor mínimo de 1,3 mg/dl y un valor máximo de 2,7 mg/dl. Ver tabla 2.

GRUPO		EDAD	TSH ulU/ml	Mg mg/dl
ENFERMOS	Media	41.39	28.906	2.059
	N	46	46	46
	Desv. típica	11.7	22.99	0.2937
	Mínimo	17	3.6	1.3
	Máximo	64	90.0	2.7
SANOS	Media	27.35	1.919	2.066
	N	46	46	46
	Desv. típica	9.051	1.0195	0.1910
	Mínimo	15	0.3	1.8
	Máximo	55	4.2	2.8
TOTAL	Media	34.37	15.412	2.062
	N	92	92	92
	Desv. típica	12.592	21.1197	0.2464
	Mínimo	15	0.3	1.3
	Máximo	64	90.0	2.8

TABLA 2. Promedios, desviación típica, valores mínimo y máximo para edad, TSH y magnesio entre grupos.

- ♦ La distribución por género, demostró un predominio del femenino con 34 mujeres (73.9%) y 12 hombres (26.1%) para el grupo control. Ver tabla 3.
- ♦ Para los enfermos el predominio femenino fue de 38 mujeres (82.6%) y de 8 hombres (17.4%). Ver tabla 4.

SEXO		ENFERMOS	SANOS	TOTAL
Femenino	Recuento	38	34	72
	% de grupo	82.6 %	73.9%	78.3%
Masculino	Recuento	8	12	20
	% de grupo	17.4%	26.1%	21.7%
Recuento		46	46	92
TOTAL	% de grupo	100%	100%	100%

TABLA 3. Distribución por género: masculino y femenino entre sanos y enfermos

El porcentaje de enfermedad tiroidea para los enfermos fue del 28.3% y el resto fue de 71.7%, el antecedente de enfermedad para sanos no mostró valor. Ver tabla 4.

Antecedente de Enferm		ENFERMOS	SANOS	TOTAL
Recuento		13		13
	% de grupo	28.3%		14.1%
Recuento		33	46	79
	% de grupo	71.7%	100%	85.9%
Recuento		46	46	92
TOTAL	% de grupo	100%	100%	100%

TABLA 4 Antecedente de enfermedad entre sanos y enfermos

Al aplicar un ANOVA a dos entradas se observó que hubo diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de TSH entre grupos (sanos y enfermos) $p < 0,05$. Ver figura 4.

Hubo diferencia significativa de las concentraciones de TSH entre sexo (masculino y femenino) $p 0,020$. Ver Tabla 5.

Hubo significancia de las concentraciones de Mg entre sexo, $p 0.046$ sin llegar a tener alto grado de significancia.

No hubo diferencia estadísticamente significativa de las concentraciones de Mg entre grupos $p 0.202$. Ver figura 5.

Hubo interacción grupo-sexo. Se observó una diferencia significativa para TSH $p0,023$ y magnesio $p 0,033$. Ver figura 6.

FUENTE	VARIABLE DEPEND	SIGNIFICACION
Grupo	TSH ulU/ml	0.000
	Mg mg/dl	0.202
Sexo	TSH ulU/ml	0.020
	Mg mg/dl	0.046
Grupo – Sexo	TSH ulU/ml	0.023
	Mg mg/dl	0.033

TABLA 5. Significancia entre grupo, sexo, grupo-sexo

FIGURA 7. MEDIAS DE Mg EN mg/dl

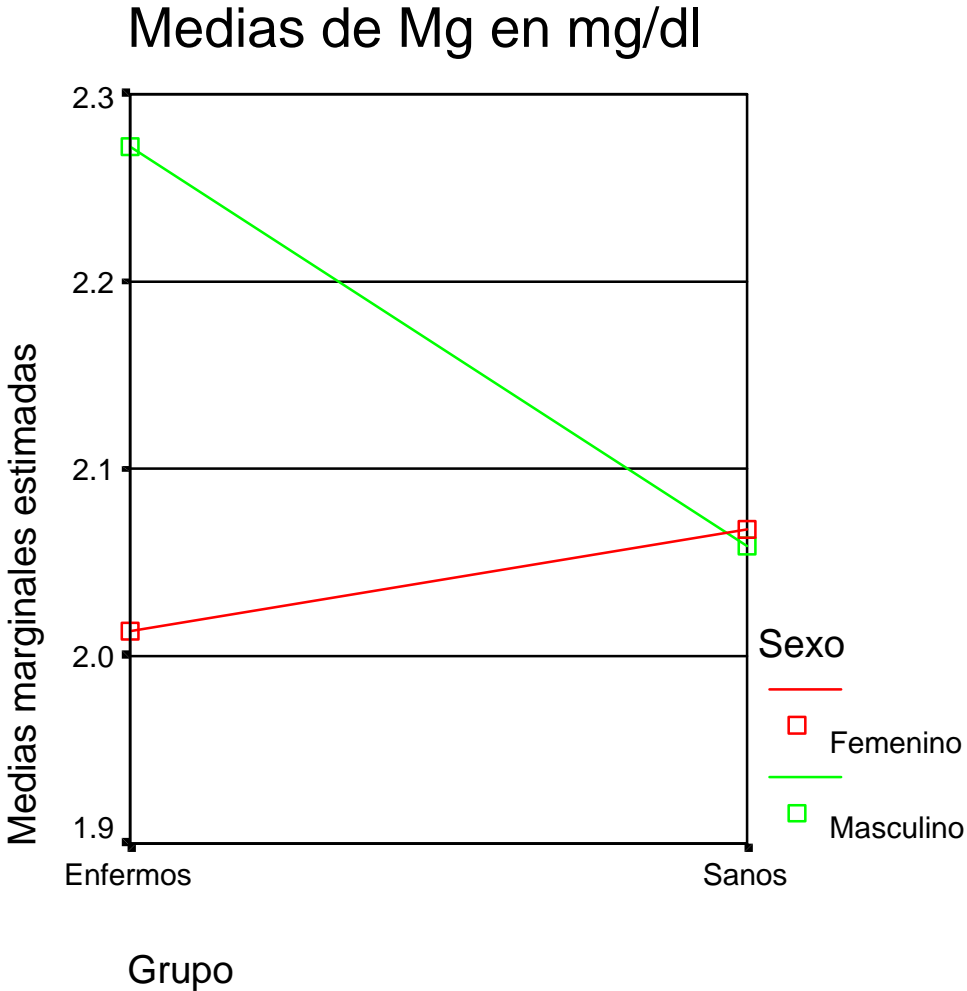
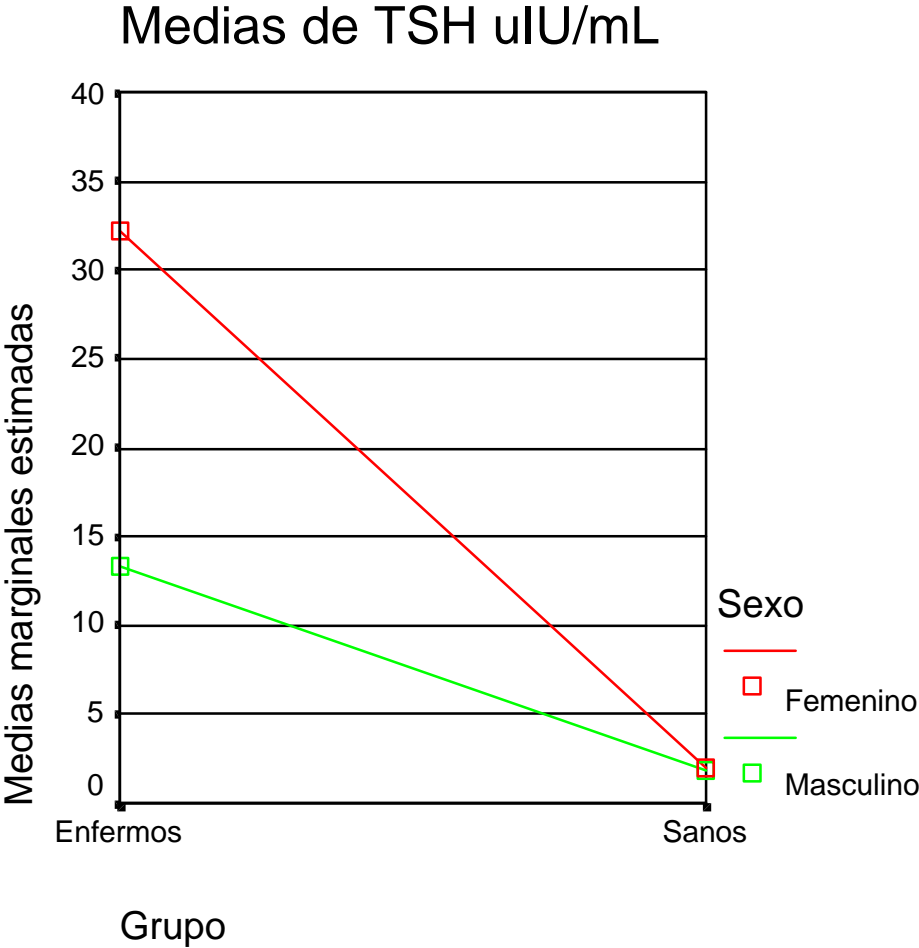


FIGURA 8. MEDIAS DE TSH uIU/ml



9. DISCUSION

En la selección de la población enferma se encontró que el mayor rango de edad estaba entre 30 y 45 años, dando un promedio de 41 años, con un predominio del sexo femenino del 82,6% y del 17,4% para el sexo masculino. Corroborando los datos tal como lo dice “La Revista de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander, Medicas UIS” que en la mayoría de las enfermedades tiroideas su presencia es más común en el sexo femenino, en ellas la prevalencia se empieza a elevar a partir de los 35 años de edad, en hombres partir de los 50 años; 7.5 % en mujeres y solo 2.8 % en varones.

La falta de uniformidad en su caracterización bioquímica ocasiona que incluso se mencionen cifras de 10% en mujeres entre los 40 y 60 años no comparables con otros que solo alcanzan entre 1,1 a 6% a los 50 años utilizando criterios de TSH más estrictos.

Sin embargo los datos con que se cuentan son variables dependiendo entre otros de la población investigada o tamizada, el tipo de muestra seleccionada, (base poblacional, hospitalaria, etc.) el tipo de tamizaje e incluso de los criterios diagnósticos empleados.

La TSH sérica de la población mostró un promedio de 28,906 uIU/ml, siendo 38 mujeres y 8 hombres enfermos que participaron en el estudio. Estudios de tamizaje en personas admitidas a un hospital universitario de atención general mostraron que un 5,5 % de los pacientes presentaron a su ingreso niveles de TSH por encima de 18 uIU/ml⁵². Así mismo en mujeres entre los 40 y 60 años la prevalencia es menor, cinco por cada 1000⁵³, se han reportado prevalencias tan bajas como 0 a 18 casos por mil personas⁵⁴.

Algunos estudios sugieren que la evaluación sistémica con TSH sérica en mayores de 35 años resulta ser eficaz especialmente si se trata de mujeres mayores de 50 años. En este último grupo se ha encontrado que una de cada 71 mujeres estudiadas presenta enfermedad tiroidea franca no sospechada. Vale la pena destacar que estos datos sobre tamizaje se derivan de los extensos estudios llevados a cabo en personas sanas por parte de la Sociedad Americana de Endocrinología. Se necesitan estudios colombianos que permitan conocer de manera más precisa la verdadera situación en el país.⁴

El 28,3% correspondiente a la población enferma demostró tener antecedente enfermedad tiroidea, mientras que el 100% de la población sana no lo tuvo.

Muchas de las enfermedades tiroideas tienen una clara transmisión genética. Así por ejemplo, es común ver que en una misma familia existen varios miembros con tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica autoinmune o enfermedad de Graves. Igualmente se puede observar bocio multimodular o difuso no tóxico en varios miembros de una familia no residente en zona endémica de bocio.⁴

El rango de los valores de magnesio tuvo una media de 2,06 mg/dl con valores entre 1.8 a 2.8 mg/dl, los cuales se ajustan a los de referencia encontrados en la literatura clínica.^{14, 16 17.}

Al observar los valores de las concentraciones séricas de la población control y la enferma, se pudo establecer en este estudio que no hubo relación entre los niveles de magnesio del grupo control y el hipotiroidismo primario, ya que los valores estuvieron dentro del rango de la normalidad, esto puede ser debido a que en la metodología utilizada se desproteinizaron las muestras para que la fracción del magnesio unido a proteínas quedara libre observándose en el suero valores normales de magnesio, además según la bibliografía reportada^{49,50,51} no existe una relación directa entre el nivel de magnesio sérico encontrado y el que realmente existe en el organismo. No concordando con la bibliografía revisada en donde Juan Rizek y Cols. (1965) determinaron las concentraciones de magnesio en plasma y en los eritrocitos de 12 pacientes hipotiroideos, demostrando que en el plasma 6 pacientes tenían hipermagnesemia y 6 eran normomagnesemicos y en los eritrocitos solo en uno el magnesio se encontraba bajo. Demostrando que estas alteraciones en la concentración del magnesio extracelular de enfermedad tiroidea resultaban de un defecto en el balance o distribución del ión. También dedujeron que la concentración del magnesio eritrocitario era un pobre indicador del magnesio corporal. Esto según datos recogidos en la literatura acerca del ión en el suero, músculo, eritrocitos y hueso, con su deficiencia, son contradictorios; entre ellos, niveles normales en el suero y en los eritrocitos con descenso del magnesio y el potasio del músculo⁵⁵; descenso de los niveles musculares con

niveles normales de magnesio en suero, eritrocitos y hueso⁵⁶. Alfrey y Cols. midieron el magnesio en músculo, eritrocitos y hueso en pacientes con niveles séricos disminuidos, normales y aumentados. Se demostró que el contenido muscular del magnesio variaba directamente con los niveles de potasio muscular y era independiente del resto de los depósitos corporales de magnesio. Mientras que el magnesio del suero no reflejaba exactamente la concentración del mismo en el músculo, se observó una correlación muy importante entre los niveles del magnesio del suero y el hueso.

Este trabajo no mostró alteración de los valores de magnesio circulante en los pacientes con disfunción hipotiroidea.

10. CONCLUSIONES

Los valores séricos de magnesio en pacientes con hipotiroidismo primario fue de 1,3 a 2,7 mg./dl, con una media de 2.059 mg/dl.

El rango de los niveles séricos de magnesio en el grupo control fue de 1,8 a 2,8 mg/dl con una media de 2,66 mg/dl.

Se concluye que no hay relación entre los niveles séricos de magnesio en la población control y los pacientes con hipotiroidismo primario

Las concentraciones séricas de magnesio están ligeramente más elevadas en el sexo masculino que en sexo femenino dentro del rango de referencia de los valores del magnesio.

BIBLIOGRAFÍA

1. AYALA Alejandro, DANESE Mark, LANDENSON Paul. Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2000; 29(2).
2. SALVE, M.L.; AMICH, S.; PRIETO, S.; CASAS, A. Laboratorio clínico. Bioquímica. Mc Graw Hill Interamericana. 1997. España. p. 317-328.
3. PINZON Barco Juan. Hipotiroidismo: Aspectos Epidemiológicos. Revista de Medicina de la Universidad Industrial de Santander. Colciencias. 2000; 14(3):157-161.
4. ACTA MEDICA COLOMBIANA. Consenso Colombiano para el Diagnostico y Manejo de las Enfermedades Tiroideas. Asociación Colombiana de Endocrinología. 1999. 24(4): 159-174.
5. BECKER, K.L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Editor J.B. Lippincott company. Philadelphia. 1990. p. 531-536.
6. DAVIDSOHN, I. Henry JB, Diagnostico clínico por el laboratorio. 6ta ed. Salvat Ed. 1978 pag 760-780.

7. NAGAYAMA. I, Subject based reference values in thyroid function test. J. Endocrinol. Vol 40(5). 1993
8. LABHARTA ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA. Salvat Ed. Barcelona España. 1-209
9. ESCOBAR, Ivan Darío. Aproximación diagnóstica y tratamiento del paciente con enfermedades Tiroideas. La Medicina Interna en el Consultorio. 10 curso de actualización en medicina interna. Fundación Santa Fé de Bogotá. Ediciones Acta Médica Colombiana. P. 157 - 173. 1997.
10. BRADY Jp, Williams. Fundamentos de la nutrición. Sexta Ed. Barcelona, 1992. pag 531-546
11. JACOME ROCA, A. Pruebas funcionales tiroideas. Fundamentos e interpretación. Primera edición. Bogotá, Colombia. 1981. p. 15-34.
12. CAFFARENA LOPEZ, E. PINEDA, G. Avances en las Enfermedades del Tiroides. Editores Mediterráneo. Santiago de Chile. 1989. Volumen 8. Número 4. p.11-25.
13. BRITISH MEDICAL JOURNAL. Consenso en el manejo del hipotiroidismo e hipertiroidismo. Vol. 3 No. 3. p. 539 - 544. 1996

14. BURROW GN. Glándula tiroides y reproducción. En Yen SSC., Jaffe RB. Endocrinología de la reproducción. Ed. Panamericana (3a). 1993: 582-602.
15. DE JUANA P, AREAS V, LÓPEZ MARTÍNEZ J, DEL NOGAL F, BERMEJO T, GARCÍA G: Aporte estándar de electrolitos y oligoelementos en la NPT de pacientes críticos. Nutr Hosp, 1992, 7(S):48.
16. FITZGERALD MG, FOURMAN P: An experimental study of magnesium deficiency in man. Clin Sci, 1965, 15:635-647.
17. MURRAY, R.K. Bioquímica de Harper. 1988. Editorial El Manual Moderno S.A. de S.V. México. p. 494-499.
18. KLEEMAN CR. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 2nd ed. McGrawHill Book Co. New York, 1972:401-503.
19. KNOCHEL JP: Disorders of magnesium metabolism. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed., vol. 2. McGraw-Hill Inc Ed. New York, 1991:1935-1938.
20. LIM P, JACOB E: Magnesium status of alcoholic patients. Metabolism, 1972, 21:1045-1051.

21. ROSEMBERG, K. Management of electrolyte abnormalities: Hypocalcemia, Hypomagnesemia and Hypokalemia. *Pharmacology Update*. May 1998. 10(5): 1572-1592.
22. STANLEY WALLASH, J.V. BELLAVIA, P.S. Tiroxine-induced stimulation of hepatic cell transport of Calcium and Magnesium. *The Journal of Clinical Investigation*. 1972. Volumen 51. p. 209-217.
23. RIZEK, J.E. DIMICH, A., STANLEY, W. Plasma erythrocyte magnesium in Thyroid disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1965. 25: 350.
24. BARNES BA, COPE O, HARRISIN T: Magnesium conservation in human beings on low magnesium diet. *J Clin Invest*, 1958, 37:430-440.
25. BATELENE L, Bogazzi. Measurement of serum free thyroid hormone concentrations, an essential tool for the diagnosis of essential dysfunction. *Horm. Rss.* vol 45(3) 5-19
26. BLANCO CORONADO JL: Alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Ginestal RJ (ed.). *Libro de Texto de Cuidados Intensivos*. Ed. Ela-Aran Madrid, 1991:705-714.
27. BOOTH CC, BARBOURIS S, HANNA S, MAC Intyre I: Incidence of hypomagnesemia in intestinal malabsorption. *Br Med J*, 1963, 2:141-144.

28. BOYAGES, Sc. Iodine Deficient Disorder Clinical Review. Vol 77 1993. pag 587-597
29. CALDWELL G., GOW SM, SWEETING VM., et al. A new strategy for thyroid function testing. Lancet. 1985; 1:1117.
30. CARLINI R, AÑEZ DE CONTRERAS Z, FEBRES BALESTRINI F, GUTIÉRREZ O, TERÁN J. Hipotiroidismo primario y embarazo. Presentación de un caso. Rev Obstet Ginecol Venez 1987;77:91-93.
31. CEPEDA Luz N, NORIEGA Virginia. Efecto de la suplementación de Mg durante prolongada restricción de la actividad motora de las ratas adultas macho. Trabajo de Grado. Bacteriólogas. Universidad Javeriana. Facultad de Ciencias. Carrera de Bacteriología. 2000
32. COOPER DS. Thyroid hormone treatment: new insights into an old therapy. JAMA. 1989; 261:2694.
33. FLINK EB: Nutritional aspects of magnesium catabolism. West J Med, 1980, 133:304-312.
34. GERST PH, PORTER MR, FISHMAN RA: Symptomatic magnesium deficiency in surgical patients. Ann Surg, 1964, 159:402-406.

35. GORDON CG, Southren AL. Thyroid hormone effect on steroid hormone metabolism. Bull Acad Med 1977;53:241-249.
36. GRUMBACH MM, STYNE DM. Puberty, Ontogeny, Neuroendocrinology and its disorders. Williams Text Book of Endocrinology, 8TH edition, Filadelfia: WV Saunders Co. 1992. p.1139-1221.
37. GUILLEMIN R., YAMAZAKI E., GARD DA., et al. In vitro secretion of thyrotropin (TSH): stimulation by a hypothalamic peptide (TRF). Endocrinology. 1963; 73:564.
38. HAMILL-RUTH RJ, McGORY R: Magnesium repletion and its effect on potassium homeostasis in critically ill adults: Results of a double-blind, randomized, controlled trial. Crit Care Med, 1996, 24:38-45.
39. HILLS AG, PARSON DW, ROSENTHAL O, WEBSTER GD Jr: Observations of magnesium metabolism in man. J Clin Invest, 1955, 34:940-948.
40. HOFFMAN D., McCONAHEY WM., BRENTON LA., et al. Breast cancer in hypothyroid women using thyroid supplements. JAMA. 1984; 251:616.
41. Jacome Alfredo. Pruebas Funcionales Tiroideas. 1983. pag 10-60

42. KLEE GG., HAY ID. Sensitive thyrotropin assays: analytic and clinical performance criteria. *Mayo Clin Proc.* 1988; 63: 1123.
43. LARSEN PR., INGBAR SH. The thyroid gland. En Wilson JD., Foster DW (eds). *Williams textbook of endocrinology.* W.B. Saunders Co (8a). 1992; 357-488.
44. MASSRY SG, SEELING MS: Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Clin Nephrol*, 1977, 7:147-153.
45. MASSRY SG: Hypomagnesemia and hypermagnesemia. En: Suki WN, Massry SG. *Therapy of renal diseases and related disorders.* Martinus Nijhoff Publishers. Boston, 1984: 101-103.
46. OLERICH MA, RUDE RK: Should we supplement magnesium in critically ill patients? *New Horizons*, 1994, 2:186-192.
47. OSTER JR, EPSTEIN M: Management of magnesium depletion. *Am J Nephrol*, 1988, 8:349-354.
48. REED P, LARSEN G, IMBARG S. The thyroid gland. *Williams Text Book of Endocrinology.* 8TH edition. Philadelphia: WV Saunders Co. 1992. p.357-487.

49. KINAST FELIU HORACIO. Ion magnesio. Instituto Clinico Kinast Asociados. Centro de medicina Biológica. Boletín sobre electrolitos vitales. Sociedad científica de Chile. 1999.
<http://members.fortunecity.com/institutoclinicokinast/ionmagnesio.html>
50. WHANG R.: Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence, and clinical implications. Am. J. Med. 1987, 87: 24-29.
51. MAGUIRE, M.E. Magnesium and cell proliferation. Ann. N.Y. Acad. SCI. 1988; 551: 201-217
52. DEGROOT L, MAYOR G. Admission screening by thyroid function tests in a acute general care teaching hospital. Am J Med. 1992; 93: 558-64
53. HELFAND M, REDFERN C. Screening for thyroid disease: an update. Ann Int Med 1998; 129: 144-58
54. HELFAND M, CRAPO L. Screening for disease. Ann Int Med 1990; 112: 840-9
55. WACKER and VALLEE: In mineral metabolism. Vol 2. New York Academic Press, 1964
56. HAMURO: J. Nutr, 101, 635, 1971