

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA FISIOLÓGIA
DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

— **Dr. Hernán Ferreira V.**

Instituto de Investigación Clínica,
Universidad del Zulia,
Apartado 1151,
Maracaibo, Venezuela.

Según expresión de Ingbar, "Al discutir los mecanismos de homeostasia tiroidea, los estudiantes de la fisiología del tiroides encuentran las mismas dificultades que las que pueda tener un hombre ciego de nacimiento al tratar de describir un elefante". Esta expresión refleja fielmente lo difícil y problemático que es el estudio y la comprensión de la fisiología de la glándula tiroidea. En esta revisión trataremos de enfocar los aspectos ya conocidos, así como también algunos avances recientes sobre la fisiología de dicha glándula.

Los fundamentos de la fisiología del tiroides se basan en las estrechas relaciones que existen entre el metabolismo del yodo y la actividad de la glándula¹²; el conocimiento de estas relaciones ha sido posible gracias a tres hechos decisivos: la demostración de la existencia de yodo en el tiroides, realizada por Baumann en 1896; el descubrimiento de un principio yodado activo, la tiroxina, efectuado por Kendall en 1915; y la definición de la estructura química de la tiroxina, realizada por Harrington en 1926.

Con la introducción del yodo radiactivo se han ido precisando las distintas fases del metabolismo del yodo. En la actualidad es bien sabido que el yodo ingerido por vía oral se absorbe rápidamente por el tubo digestivo y aparece en la circulación en forma de yoduro.

Tres mecanismos regulan la concentración del yoduro plasmático: captación de la glándula tiroidea, difusión en los líquidos extracelulares y eliminación renal. La incorporación en la glándula inicia el ciclo intratiroideo del yodo, el cual se realiza en el folículo, dando lugar a la elaboración de las hormonas tiroideas. En la luz del folículo se encuentra la llamada sustancia coloidal, la cual es una mezcla de proteínas, entre las cuales se encuentra la tiroglobulina (rica en tirocino).

La formación y secreción de las hormonas tiroideas se cumple en varias etapas, las cuales podemos resumir en la siguiente forma: el yoduro es captado selectivamente por la glándula, luego se produce la oxidación y transformación en yodo activo elemental, reacción que se lleva a cabo en las células epiteliales del folículo, con participación de peroxidasa². El yodo elemental se fija en los radicales tirosil de los polipéptidos de la tireoglobulina para formar las yodotirosinas (mono y diyodotirosina), siendo indispensable la integridad de la tireoglobulina² para la elaboración de las hormonas tiroideas normales.

La condensación de las yodotirosinas da lugar a las yodotironinas, entre las cuales las más importantes son la tetrayodotironina (tiroxina, T4) y la triyodotironina (T3). El mecanismo bioquímico de esta reacción de condensación no es todavía bien conocido, probablemente intervienen en él las peroxidasas³³.

SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El mecanismo de secreción de las hormonas tiroideas ha sido un tópico de gran interés para los investigadores en muchas disciplinas científicas. Los clínicos han mostrado interés, por el hecho de existir en el humano muchas alteraciones asociadas a un defecto en la secreción de la hormona tiroidea.

El concepto clásico que explica la secreción de las hormonas tiroideas es el siguiente: es bien sabido que la tireoglobulina no posee en sí ninguna acción hormonal y por consiguiente no se segrega. Las hormonas tiroideas pasan al torrente circulatorio gracias a la proteólisis enzimática de la tireoglobulina que libera todos los aminoácidos yodados. En condiciones normales sólo las yodotironinas pasan al torrente circulatorio. Las yodotirosinas, liberadas gracias a la proteólisis de la tireoglobulina, no abandonan el folículo inmediatamente sino que sufren previamente una deshalogenación por una desyodasa tiroidea cuya acción es selectiva sobre las yodotirosinas, mientras que no actúa frente a las yodotironinas. El átomo de yodo liberado se incorpora a la tireoglobulina y se introduce de nuevo en el ciclo intratiroideo⁴.

La alteración de algunas de las etapas de la hormogénesis por algún factor endógeno, conduce a un déficit cualitativo de la secreción hormonal y la producción de una distiroseis o un hipotiroidismo. Asimismo, factores exógenos pueden alterar la biosíntesis de las hormonas tiroideas, como por ejemplo, la administración de yodo a altas dosis que bloquea la unión del yodo tiroideo a la tirosina³⁰; los antitiroideos de síntesis que actúan de acuerdo a la estructura química: el grupo de la tiourea, tiouracilo y mercapto imidazoles, que inhiben la oxidación de los yoduros y la condensación de las tirosinas; el tiocianato y el perclorato que impiden la captación de los yoduros y, por un fenómeno competitivo, desplazan de la glándula tiroidea el yodo que ha quedado en forma de yoduro²⁹.

Evidencias acumuladas en años recientes⁸ han permitido desarrollar una hipótesis para tratar de explicar el mecanismo de secreción de la hormona tiroidea la cual se puede resumir como sigue:

a) **Pinocitosis y gotas de coloide.**

Desde hace muchos años se ha observado con el microscopio de luz, la existencia de partículas o gotas dentro de las células del folículo, las cuales poseen características tintoriales similares al coloide folicular y se pensó que representan colección de tireoglobulina sintetizada dentro de las células y en vía de ser almacenada en el espacio coloide⁴¹.

Existen ciertos hechos que permiten sugerir que estas gotas son en realidad partes de coloide folicular reabsorbido del coloide, dentro de la célula^{14, 22}. Estudios realizados recientemente^{4, 45} han demostrado que el aumento de gotas de coloide, observado luego de estimular con TSH, ocurre en la parte apical de las células por pinocitosis. Cuando la tireoglobulina folicular es marcada en animales, previa inyección de yodo radioactivo o leucina H3, la TSH produce un aumento de las gotas marcadas en 10 ó 15 minutos. Después de marcar tireoglobulina de perro con yodo radioactivo y bloquear luego con metimazole, se extrae un lóbulo que sirve de control; se estimula con TSH y se extrae luego el otro lóbulo; se homogenizan los dos lóbulos separadamente y se preparan y comparan fracciones de células no rotas, más el núcleo, gotas, lisosomas, fagolisosomas, mitocondrias, micro-

somas y el líquido sobrenadante. Mientras que en la mayoría de las fracciones existen pocos cambios, en la fracción que contiene las gotas de coloide obtenidas del lóbulo estimulado con TSH, existe un aumento de la radioactividad de la tireoglobulina. La secuencia, después de estimular con TSH, es la misma que la observada en la formación de gotas marcadas por autorradiografía al microscopio electrónico en la célula intacta.

b) Fusión de las gotas y los lisosomas.

Hasta ahora se conoce que partículas de coloide folicular se encuentran en las células bajo la forma de gotas que contienen hormonas incorporadas en la estructura peptídica de la tireoglobulina, y que las enzimas lisosomales hidrolizan la tireoglobulina. Se pregunta si existen evidencias de la fusión de dichas partículas y si las hormonas son liberadas del producto de la fusión. Existen evidencias convincentes al microscopio de luz y electrónico de que la fusión se produce^{42, 43, 44}.

Minutos después de la administración de TSH, las nuevas gotas de coloide formadas no contienen enzimas lisosomales al estudio histoquímico. Los lisosomas en las células en reposo o no estimuladas parecen estar en la mitad basal de la célula; luego de la estimulación con TSH, los lisosomas empiezan a moverse hacia la parte apical de la célula cerca de las gotas nuevamente formadas. A los quince o treinta minutos se ha demostrado al microscopio electrónico la fusión de estos organelos; por procedimientos histoquímicos se ha logrado demostrar la presencia de enzimas lisosomales dentro de los productos de fusión, derivados de los lisosomas o en los fagolisosomas. Estos fagolisosomas se movilizan hacia la base o extremo capilar, tornándose más pequeños y más electrodensos; esta secuencia es compatible con la proteólisis del coloide.

c) Proteólisis de la tireoglobulina.

La única proteasa que se ha encontrado en las células del folículo tiroideo tiene un pH óptimo ácido, y ha sido muy difícil ver cómo ella podría lisar la tireoglobulina a un pH ambiental cerca de lo neutro.

Uno de los problemas que todavía persiste es la rapidez de liberación de la hormona a la circulación después de la administración de TSH. Mientras la proteasa lisosomal hidroliza rápidamente la hemoglobina, el ataque a la tireoglobulina es mucho más lento. Una de las diferencias entre la hemoglobina y la tireoglobulina es la ausencia en la primera y la presencia en la última de 101 enlaces disulfídicos¹⁰. Se sabe que largas proteínas con muchos puentes S-S entre y dentro de las cadenas peptídicas son relativamente resistentes a la lisis. Es posible entonces que in vivo exista un proceso cualquiera que permita que la ruptura de los enlaces S-S y por lo tanto la lisis de la tireoglobulina y la liberación de la hormona de los fagolisosomas sea más rápidamente afectada. Un elemento que pudiera ser responsable de la ruptura de estos enlaces sería el glutatión reducido (GSH); este péptido juega similar papel en separar las uniones S-S de la insulina en el hígado durante la degradación de esta hormona, además de aumentar la degradación de la albúmina sérica por la catepsina esplénica. Se consideró por lo tanto posible que el GSH pudiera ser responsable en igual forma de la degradación de la tireoglobulina.

Cuando se agrega GSH a una suspensión de partículas que contiene tireoglobulina marcada con yodo 125²⁵, se produce un aumento en la rata y magnitud de liberación de la fracción butanol extractable yodo 125. También se notó que la influencia del GSH agregado fue menor en partículas del tejido estimulado con TSH que la de tejido no estimulado. Esto se tomó en cuenta para sugerir que un proceso reductivo similar pudiera ser responsable de la ruptura de las uniones S-S in vivo, como parte de la secuencia proteolítica de la estimulación con TSH.

Este concepto es meramente especulativo y permanecerá así hasta que se pueda probar in vivo dicha secuencia. Más evidencia de que el GSH puede jugar papel en la degradación de la tireoglobulina, es el hecho de la rápida destrucción de la proteína purificada marcada por las enzimas lisosomales en presencia de GSH in vitro.

La idea de que el GSH podría jugar papel en la ruptura de los puentes disulfídicos de la tireoglobulina y facilitar por lo tanto la proteólisis y liberación hormonal, es compatible con otro bien documentado efecto de la TSH, cual es, la rápida y significativa estimulación de la vía hexosamonofosfato y la generación

de tripiridina nucleótido reducido (TPNH) en el tiroides por la TSH^{11, 14}. El TPNH generado por este proceso en el tiroides podría servir para mantener el glutatión en la forma reducida, similar al papel propuesto en el glóbulo rojo, así como también su intervención en la deshalogenación y liberación de las yodotiro-sinas hormonalmente inactivas.

Varios de los hechos mencionados en esta hipótesis han sido generalmente aceptados, aunque el papel del GSH en el proceso amerita mayor confirmación; cabe preguntar cómo la TSH y presumiblemente el LATS excita la célula y sus organelos para realizar esta intrincada y coordinada alteración de la estructura y función. Varias revisiones recientes tratan de explicar esta pregunta con mayor lujo de detalle^{15, 23}.

Ciertas hormonas inducen nueva síntesis enzimática para alcanzar algunos de sus efectos. Aparentemente el efecto de la TSH sobre la liberación de las hormonas tiroideas no parece realizarse siguiendo este mecanismo, ya que tanto la actinomicina²⁷ como la puromicina⁴¹, las cuales inhiben este mecanismo, no impiden el efecto de la TSH, y no se ha logrado determinar nueva proteasa en la glándula tiroidea estimulada con TSH⁹.

La rapidez de la liberación hormonal y rápido aumento en la glándula tiroidea del 3'5' adenosin monofosfato (AMP cíclico) producido por la TSH¹⁷, ha sugerido la idea que la TSH en alguna forma se adosa a la pared de la célula folicular y estimula la adenilciclasa, que es responsable de la producción del AMP. El AMP cíclico formado en esta vía por la acción hormonal, ha sido implicada como un "mensajero secundario" al servir de mediador en otros efectos hormonales³⁹. Apoya esta posibilidad la existencia de estudios que demuestran que el análogo dibutilnil del AMP cíclico estimula la pinocitosis en la glándula tiroidea *in vitro*²⁶.

Otra pregunta que queda por responder es si el GSH está envuelto en la ruptura de las uniones S-S de la tireoglobulina, que lo conduce al interior de los fagolisosomas. Cuando se rompen las uniones de la insulina en el hígado por el GSH, interviene una transhidrogenasa, existiendo la posibilidad de que igual situación ocurra en la glándula tiroidea. Tampoco se ha aclarado cómo la hormona liberada de la tireoglobulina en los fagolisosomas, alcanza la circulación. En conclusión, como puede observar-

se a través de esta hipótesis, el mecanismo de secreción de la hormona tiroidea no está bien dilucidado, existiendo varios aspectos que necesitan ser aclarados.

TRANSPORTE DE LAS HORMONAS CIRCULANTES^{22, 30}

La principal hormona tiroidea circulante es la T₄, la T₃, en muy pequeñas cantidades, existiendo ambas unidas, en parte, a una proteína plasmática, una glucoproteína que se desplaza electroforéticamente entre las globulinas alfa¹ y alfa² y que ha sido designada como TBG (Thyroxin-binding globulin), siendo capaz de transportar una cantidad de T₄ alrededor de tres veces superior a la concentración endógena normal. Cuando el nivel hormonal endógeno sobrepasa esa capacidad, la T₄ se une a las albúminas y prealbúminas (TBPA). La T₃ se transporta en forma diferente a la T₄, su afinidad por la prealbúmina es muy escasa y la unión a la TBG es más débil que la de T₄. En presencia de esta última la T₃ es fácilmente desplazada de la TBG³¹; además de la forma combinada, existe la forma libre, cuya cantidad es inversamente proporcional al grado de unión proteica. Cuando las hormonas tiroideas están intensamente ligadas a la TBG, la cantidad de hormona libre disminuye; por el contrario, ésta aumenta cuando la fijación a las proteínas es menos intensa. La unión T₄-proteína es reversible, por lo que se establece un equilibrio constante entre la hormona libre y la hormona ligada; la hormona libre es la que penetra exclusivamente en los tejidos y se une a las proteínas de las células (TBG intracelular)¹⁶. Podemos por lo tanto, atribuir a la TBG plasmática una doble función: asegurar el transporte hormonal y regular su catabolismo celular y su eliminación.

ACTIVIDAD

Los efectos biológicos y metabólicos de las hormonas tiroideas son ya bien conocidas. Sin embargo, es interesante hacer consideraciones sobre cuál es la hormona que puede ser utilizada por los tejidos.

Según algunos autores la T₃, cuya acción es más rápida y más intensa que la T₄, sería la hormona activa, producto de la

desyodación periférica de la T4². Esto no es admitido en forma unánime; probablemente la rápida e intensa actividad de la T3 no se debe a una propiedad farmacodinámica ligada a su estructura química, más bien es consecuencia de la difusión más rápida de la T3, que pasa fácilmente a los receptores celulares debido a su unión más débil con los vectores plasmáticos. Sería más lógico atribuir a la fracción libre, tanto si se trata de T3 como de T4, la función de hormona activa utilizable por los tejidos. La relación que se observa en patología tiroidea entre el estado metabólico y el nivel hormonal libre confirma indirectamente este punto de vista.

CATABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDAS³

Luego de penetrar en la célula, las hormonas tiroideas sufren una degradación metabólica cuyos mecanismos principales son: la deshalogenación, la desaminación y la conjugación.

Deshalogenación

Se produce gracias a un sistema, en parte enzimático, particularmente intenso en hígado y riñón, que actúa sobre todos los aminoácidos yodados. Este proceso origina una parte de la T3 circulante, si bien esta última puede ser también sintetizada y secretada directamente por la glándula tiroidea, en cantidades normalmente muy pequeñas. Al producirse la deshalogenación de la T3 se forman tironina y yoduros.

Desaminación oxidativa

Origina la formación de derivados proplánicos intermedios y derivados acéticos (Triac y Tetrac) que a su vez experimentan el proceso de la deshalogenación.

Conjugación

La conjugación con el ácido sulfúrico afecta únicamente a la T3 y a sus derivados, llevándose a cabo en los tejidos¹⁵; en cambio, la conjugación con el ácido glucurónico se realiza en el hígado fundamentalmente y tiene como sustrato tanto la T3 como

la T4 y sus derivados acéticos. En la célula hepática se lleva a cabo gran parte del catabolismo de las hormonas tiroideas, tanto a conjugación como la desyodación y la desaminación.

Las hormonas tiroideas se eliminan por la bilis en forma libre y conjugada. Una parte de los glucuronos conjugados es escindida por las glucuronidasas bacterianas del intestino; en consecuencia, las hormonas tiroideas liberadas se reabsorben por la mucosa intestinal y entran de nuevo a la circulación entero-hepática¹. El riñón interviene en igual forma que el hígado, siendo la desyodación de las hormonas tiroideas realizada especialmente en este órgano.

TIROXINA: AISLAMIENTO, IDENTIFICACION Y SINTESIS²

En 1915 Kendall aisló un aminoácido yodado de la glándula tiroidea de animales, al que llamó tiroxina y demostró que este producto, al igual que el tiroides desecado, aumenta el consumo de oxígeno y mejora los signos de deficiencia tiroidea. La identificación y síntesis de la tiroxina fue lograda por Harrington y Barger en 1926, y se demostró además, que es la tetrayodotiro-nina. Para ese entonces se consideró a la tiroxina como el principal constituyente de la glándula tiroidea, la cual actuaba sobre los tejidos.

Luego se demostró que la L-tiroxina es de tres a diez veces más efectiva que la D-tiroxina notándose además: a) Que la respuesta calorigénica del tiroides desecado no guarda relación cuantitativa con su contenido en tiroxina. b) Que la respuesta al tiroides frecuentemente es superior a la esperada de la tiroxina. c) Al igual que el tiroides desecado, la respuesta metabólica a la tiroxina se produce de 12 a 24 horas después de la administración. Estos hechos evidencian la existencia de compuestos más potentes que la tiroxina; sin embargo, otros aminoácidos yodados tales como la mono y diyodotirosina y la diyodotironina carecen de actividad significativa.

AISLAMIENTO, IDENTIFICACION Y SINTESIS DE LA TRIYODOTIRONINA

Trabajos realizados simultáneamente en varios laboratorios, incluyendo los de Leblond, de Roche y de Pitt-Rivers, pusieron en evidencia la existencia de un aminoácido desconocido en la glándula tiroidea, que aparece en los estudios cromatográficos cerca de la T4. Luego, la síntesis de la T3 demostró que el aminoácido desconocido corresponde a dicha hormona. Se ha demostrado la existencia de T3 en poca cantidad en el plasma de animales y del humano, en la tireoglobulina y en tejidos. Aunque la T3 tisular puede proceder de la deiodinación de la T4, las evidencias de que la T3 circulante se deriva de la T4 circulante son controvertidas. La T3 produce todos los efectos de la T4 y constituye el único aminoácido yodado que posee mayor actividad calorigénica que la tiroxina.

En cantidades equimolares la T3 posee cinco veces mayor efecto calorigénico que la T4, de cinco a siete veces mayores propiedades antibociógenas, es más potente en la supresión de la captación de yodo 131, en la restauración del crecimiento luego de la tiroidectomía, en la prevención de los cambios hipofisarios posttiroidectomía y en aumentar la actividad del sistema enzimático. En el mixedema humano la T3, en cantidades equivalentes, posee de 5 a 10 veces mayor actividad calorigénica que la T4. Además la T3 tiene efectos más rápidos y mayores en la remisión clínica, en la pérdida de peso y en el aumento de la excreción urinaria de nitrógeno, fósforo y creatina que la T4 o el tiroides desecado. Sin embargo, en términos de efecto metabólico total, T3 y T4 son equivalentes.

COMPOSICION DE LA TIREOGLOBULINA

El tiroides desecado contiene alrededor de 0,2% de yodo, con cifras límites que oscilan de 0,05 a 0,5%. La principal fracción orgánica de yodo de la glándula es la tireoglobulina compuesta de varios aminoácidos según Roche y Michel. Los compuestos yodados de la tireoglobulina incluyen: mono y diyodotirosina, T3, T4 y otras yodotironinas. Normalmente la tireoglobulina por sí misma, no está presente en la circulación aunque puede apare-

cer en tiroiditis, luego de tratamiento masivo con yodo 131, en ciertos casos de cretinismo con bocio, después de tiroidectomía, etc.

Bajo circunstancias ordinarias la glándula tiroidea posee la capacidad de atrapar y concentrar el yodo circulante 25 veces. Esto es considerado como el espacio tiroideo de yodo y expresado en términos de litros de plasma que contienen dicha cantidad. Esta rata de yodo tiroideo sérico (TS) se eleva, manteniendo una ingestión de yodo deficiente, después de la administración de TSH y por el suministro de agentes bloqueadores del tiroides, probablemente por aumento de la TSH endógena. Esta disminuye bajo una variedad de circunstancias incluyendo: hipofisectomía, tratamiento con hormona tiroidea y luego de la administración de tiocianatos, percloratos o nitratos, o yodo. Agentes bloqueadores del tiroides del tipo de la tiourea y sulfonamidas inicialmente disminuyen la captación; sin embargo, esto es de importancia secundaria. Su principal acción consiste en bloquear la conversión de monoyodotirosina a diyodotirosina, T3 y T4.

Evidencias indirectas indican que algunos compuestos orgánicos de yodo pueden ser concentrados en la glándula tiroidea, pero la concentración del yodo orgánico en la glándula deriva de la entrada del yodo inorgánico. Bajo la influencia de un sistema enzimático, el yodo inorgánico incorporado es convertido en yodo elemental y luego es unido a la tirosina para formar mono y diyodotirosina. La conversión a yodo elemental puede ser afectado por enzimas tales como citocromoxidasas, xantina oxidasa y peroxidasa. Sin embargo, parecería que la unión con las tiroxinas no requiere intervención enzimática específica in vivo, ya que tal yodinación puede producirse in vitro.

Harrington sugirió, con relación a la formación de la tiroxina, que ésta se forma directamente de la unión de dos moléculas de diyodotirosina. El hallazgo de que el yodo 131 aparece primero y en más altas concentraciones en la T3 aislada de la glándula que en la T4, sugiere que la T3 formada de la unión de la mono y diyodotirosina, es el mayor precursor aunque no necesariamente el único, de la tiroxina. La posibilidad de que la T3 se produce por deiodinación de la T4 existe, pero no parece ser cuantitativamente muy importante. Sin embargo, una gran proporción de la T3 es yodinada a T4 y ésta, y también en menor proporción la T3, son liberadas a la circulación o almacenadas con la globulina

en el folículo tiroideo. Además, la tireoglobulina contiene también mono y diyodotirosina y otros compuestos yodados.

Se ha mencionado la posibilidad de que la tiroxina se forme en los tejidos. El conocimiento de que la tiroxina puede ser producida *in vitro* por yodinación de varias proteínas, los hallazgos de Dvoskin después de inyectar yodo elemental en el tejido subcutáneo, y la demostración de que tal inyección eleva los niveles de material butanol soluble en la circulación, apoyan la posibilidad de que la tiroxina puede originarse en tejidos diferentes al tiroideo. Las mismas conclusiones pueden sacarse del trabajo de Humm y col. quienes demostraron que grandes cantidades de yodo inorgánico resultan en una restauración de los gránulos de los eosinófilos hipofisarios, la pérdida de los cuales se tiene como índice de un déficit de tiroxina. Sin embargo, trabajos de Taugog y col. indican que no hay formación de tiroxina extratiroidea con baja o moderada ingestión de yodo 131.

DISTRIBUCION DE TIROXINA MARCADA EN ORGANOS Y TEJIDOS

Se ha aislado material parecido a la tiroxina de muchos tejidos; sin embargo, tales hallazgos pueden meramente reflejar variaciones locales en la circulación de las proteínas plasmáticas y no guardan relación con el metabolismo de la tiroxina.

Gross y Leblond inyectaron grandes cantidades de L-tiroxina marcada con yodo 131 intravenosamente en las ratas, encontrando que en dos horas sólo el 2% o menos de la radioactividad original se detectó en el plasma, mientras que más del 50% se detectó en el tracto gastrointestinal. Alrededor de 40 órganos y tejidos se examinaron por radioactividad y se extrajo con butanol a las dos horas, para determinar si esto representaba la tiroxina original o el yodo inorgánico.

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA²⁶

Existen numerosos trabajos experimentales y clínicos que permiten atribuir al lóbulo anterior de la hipófisis la función reguladora de la actividad tiroidea, efectuándose dicho control hipofisario por medio de la tireoestimulina (TSH), una glucoproteína segregada por las células basófilas delta de la adenohipófisis.

Su acción debe considerarse desde dos aspectos distintos: histológico y bioquímico.

Desde el punto de vista **histológico**, la TSH provoca disminución de la sustancia coloide y un aumento de la altura de las células epiteliales del folículo tiroideo. Si la estimulación tireotropa se prolonga, aumenta el número de tireocitos, la glándula se hipertrofia, y su vascularización se acentúa.

Desde el punto de vista **bioquímico**, la TSH estimula todas las etapas de la biosíntesis de las hormonas tiroideas y la proteólisis de la tireoglobulina. La secreción de TSH está controlada por los niveles de hormonas tiroideas circulantes, existiendo un mecanismo de regulación homeostática que para su buen funcionamiento requiere la integridad del eje hipófisotiroideo. Al aumentar los niveles de tiroxina, en especial la fracción libre biológicamente activa, disminuye la secreción de TSH y por consiguiente la formación de hormonas tiroideas. A la inversa, cuando disminuye la tiroxina se provoca una hipersecreción de TSH y una hiperactividad de la glándula tiroidea que conduce a un aumento de la formación de hormonas tiroideas. La mayoría de las trofinas hipofisarias^{19, 20} se liberan bajo la influencia de neurohormonas de origen hipotalámico, las cuales son transportadas al sistema porta de la hipófisis a partir de los núcleos hipotalámicos anteriores donde han sido formadas. El mediador de la secreción tireotropa se denomina TRF (factor liberador de la tirotropina). Posiblemente las variaciones de la tiroxinemia se registran también a nivel hipotalámico. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los datos experimentales demuestran que estas variaciones actúan directamente a nivel de la hipófisis, el mecanismo íntimo de control de la secreción tireotropa por el hipotálamo no es todavía bien conocido. En la actualidad se admite que la secreción de TSH sólo en parte depende de la regulación hipotalámica.

El trasplante de la hipófisis a un sitio heterotópico reduce la actividad tiroidea. Asimismo se puede producir una disminución de la secreción de tirotropina al destruir el área mesial del hipotálamo desde los núcleos paraventriculares hasta la eminencia media²¹.

La estimulación eléctrica de la misma área en conejos causa aumento de la secreción tiroidea²¹. Tanto la lesión hipotalámica como la reubicación de la hipófisis son capaces de prevenir

el aumento o disminución de la secreción de tirotrópina en respuesta a las alteraciones en la circulación de las hormonas tiroideas producidas por la administración de drogas antitiroideas o tiroxina.

Ciertas drogas depresoras de la actividad cerebral tales como la reserpina y morfina, disminuyen la función tiroidea, lo que no es aceptado por todos. Se han realizado estudios sobre la localización de tiroxina y triyodotironina marcadas en el cerebro de diferentes especies¹⁶, habiéndose demostrado que ambas hormonas se concentran en los núcleos paraventriculares y en la eminencia media. La más alta concentración parece producirse en el lóbulo posterior de la hipófisis, aunque también hay una concentración considerable en el lóbulo anterior en algunas especies.

Se han realizado aplicaciones de pequeñas cantidades de tiroxina en ciertas áreas localizadas del hipotálamo y de la hipófisis, tratando de averiguar si alguna área específica es sensible a las concentraciones locales aumentadas de hormonas tiroideas³. Se demostró que no solamente las microinyecciones de tiroxina practicadas directamente en el área hipofisaria son capaces de inhibir la secreción de tirotrópina, sino también la administración en el área hipotalámica. Parece ser que tanto la región hipotalámica como la hipofisaria son igualmente sensibles a las alteraciones locales en la concentración de tiroxina. Sin embargo, la inhibición producida por la inyección en el área hipofisaria es casi inmediata mientras que la obtenida por la inyección dentro del hipotálamo anterior se produce al cabo de ocho a nueve horas más tarde.

Parece poco probable que la inhibición que sigue a la inyección dentro del hipotálamo sea debida al transporte de tiroxina a través del sistema portal hipofisario hacia la hipófisis, ya que solamente el 1% o menos de la tiroxina marcada e inyectada en el hipotálamo anterior llega a la hipófisis. Como la sensibilidad de las dos áreas es aproximadamente igual, la cantidad de tiroxina que podría llegar a la adenohipófisis después de la inyección hipotalámica sería menor que la cantidad mínima requerida para producir la inhibición de la secreción de tirotrópina con la inyección directa en la hipófisis; el significado

de dos centros separados para regular la secreción de la tirotrópina no se conoce todavía.

Brown-Grant⁶ ha sugerido que el hipotálamo puede funcionar en la regulación de la secreción de tirotrópina actuando como un filtro, controlando en esta forma la cantidad de tiroxina que llega a la hipófisis anterior. Si esto fuera verdad se esperaría que la cantidad de tiroxina requerida para reducir la secreción de tirotrópina en animales con lesiones hipotalámicas sería menor que la requerida en animales normales. Al menos dos laboratorios han encontrado que esta no es cierta, aunque Purves²⁷ ha reportado que se necesitan cantidades más pequeñas de tiroxina para inhibir la secreción de tirotrópina en la rata lesionada que en la normal. La naturaleza del neurohumor hipotalámico (si éste existe) el cual controla la secreción de tirotrópina, no se conoce hasta el presente.

INTERRELACION ENTRE LA GLÁNDULA TIROIDEA Y LA GLÁNDULA ADRENAL⁷

La administración de ACTH, cortisona o esteroides relacionados, aumenta la excreción urinaria de yodo inorgánico, disminuye la captación tiroidea de yodo ¹³¹, quizás disminuye el yodo orgánico de la glándula tiroidea e induce a un descenso del FBI sérico. Por otro lado, la adrenalectomía en animales resulta en una disminución de la secreción del yodo hormonal. Además, en la enfermedad de Addison hay una tendencia a la hipofunción tiroidea. Se pregunta si todo esto es un efecto tiroideo o extratiroideo y bajo qué circunstancias la hipófisis o el riñón juegan papel importante en la función tiroidea.

AUMENTO DE LA DEPURACION RENAL DEL YODO

París y col. y otros han demostrado que los esteroides, tanto en preparaciones como en el hombre intacta hipofisectomizado o adrenalectomizado, aumenta la depuración del yodo inorgánico por el riñón. También Ingbar y Chandler han concluido, a raíz de estudios en ratas hipofisectomizadas, que la aparente interferencia de la cortisona en el efecto usual de la TSH sobre la tiroidea, podría ser explicado por el aumento de la depuración

renal del yodo. Migeon y col. sin embargo, no pudieron confirmar esto en ratas adrenalectomizadas mantenidas con desoxicorticosterona y cortisona; tales animales eliminaron menor cantidad de yodo por las heces y orina que el grupo control.

CAPTACION TIROIDEA DEL YODO 131

La administración de esteroides córticoadrenales baja la captación tiroidea de yodo 131 en animales y en el hombre, aunque esto no ocurre siempre. Con el tiempo, la depresión inicial desaparece al suspender los esteroides. La disminución de la captación depende en parte de un aumento en la depuración renal del yodo.

BLOQUEO DE LA SINTESIS TIROIDEA'

La impresión general de que los esteroides córticoadrenales bloquean la síntesis de la hormona tiroidea, está basada en la observación de que la captación tiroidea del yodo 131 y el PBI circulante pueden descender luego del empleo de dichos esteroides; sin embargo, no existen pruebas concluyentes de que la síntesis del yodo orgánico se afecte. El hecho de que los esteroides ejercen un efecto benéfico en la tirototoxicosis no puede, por sí solo, ser citado como evidencia de un bloqueo de la síntesis tiroidea, ya que otras acciones de la cortisona sobre el organismo en general o sobre la glándula tiroidea en particular pueden ser responsables de dicha mejoría.

Estudios realizados en animales demuestran claramente que la cortisona y compuestos relacionados no son bociógenos, lo que descarta un bloqueo intratiroideo. Además, la administración prolongada en animales o en humanos no produce estos cambios, aunque han sido reportados bocios en pacientes tratados con esteroides; sin embargo, esto último puede ser coincidencia.

LIBERACION DEL PBI 131 LUEGO DE LA ADMINISTRACION DE ESTEROIDES CORTICOADRENALES

Estudios de Albert y de Pnery demostraron que la liberación de PBI 131 preformado es normal luego de la administración de esteroides córticoadrenales. Otros estudios en animales y en el hombre han demostrado, sin embargo, que la rata de liberación del yodo tiroideo puede ser disminuido por estos agentes.

Halmi y Barker han demostrado en la rata que la cortisona no tiene efecto sobre el PBI sérico, sugiriendo quizás que la degradación de la tiroxina es normal luego del suministro de esteroides adrenales.

En ratas tiroidectomizadas Bondy y Hagerwood consiguieron evidencias de una disminución de la destrucción de la tiroxina exógena luego del empleo de esteroides adrenales. Van Middleswort reportó una rata de desaparición normal del PBI 131 bajo las mismas circunstancias. También en el humano con mixedema varios grupos han concluido que el PBI sérico y la degradación de la tiroxina marcada con yodo 131, no son afectados por la cortisona.

MODIFICACION DEL EFECTO DE LA TSH⁷

Los esteroides adrenales no afectan la habilidad de incorporación del yodo por la glándula tiroidea, es decir, la relación del yodo 131 inorgánico tiroideo y el sérico administrado a animales hipofisectomizados mantenidos con TSH. Además, la administración de cortisona junto con TSH a ratas hipofisectomizadas aumenta la altura de las células acinares, indicando que los esteroides adrenales no modifican la respuesta morfológica a la TSH exógena. Woodbury demostró que la TSH exógena administrada a animales hipofisectomizados falla en eliminar la supresión de la captación del yodo 131 inducido por los esteroides adrenales.

Más recientemente, estudios de Ingbar y Freinkel han reabierto la posibilidad de que los esteroides córticoadrenales pueden ejercer sus efectos a través de cambios en la TSH. En animales intactos, tanto la epinefrina como la norepinefrina en do-

sis farmacológicas, reduce la captación tiroidea de yodo 131, libera hormonas tiroideas, aumenta el consumo de oxígeno, y baja los niveles séricos del PBI. También hay evidencias de que aumenta la secreción o actividad de la TSH. Finalmente, la adrenalectomía puede categóricamente alterar la respuesta sobre la captación de yodo 131 inducida por la epinefrina, lo que sugiere que los esteroides adrenocorticales pueden jugar papel sobre los efectos de la epinefrina y norepinefrina.

RELACION DE LA GLANDULA TIROIDEA CON LAS GONADAS⁷

Ferrer y McGavack han revisado las alteraciones sexuales y hallazgos gonadales en 467 pacientes con enfermedad tiroidea. En cuatro de cada cinco pacientes con adenoma, bocio no tóxico, hipertiroidismo, hipotiroidismo o tiroiditis, se obtuvo antecedentes de disturbios menstruales o gonadales o histerectomía. Asimismo, en pacientes con carcinoma de la glándula tiroidea o con quiste tirogloso, se obtuvieron los mismos antecedentes en el 45% de los casos. Sin embargo, se necesitan datos de control adecuado que permitan indicar que son las enfermedades tiroideas específicamente y no enfermedades sistémicas en general, las que predisponen a padecer los desórdenes gonadales observados en estas circunstancias.

Pochin y Zingg no encontraron influencia de la menstruación sobre la captación tiroidea de yodo 131 o del estradiol sobre el metabolismo del yodo. Se sabe que un exceso de estrógeno aumenta la unión de la tiroxina a la globulina alfa o a la albúmina sérica, mientras que los andrógenos tienen un efecto contrario.

Ukita sugirió, en estudios realizados en 1919, que la tiroidectomía en los conejos prolonga el período de gestación, mientras que dos décadas más tarde otros demostraron que en estas condiciones se producía el aborto. El metabolismo basal aumenta en la última mitad del embarazo y no es raro conseguir un aumento del tamaño de la glándula tiroidea; estos cambios no se acompañan de síntomas y signos de hipertiroidismo.

Peter, Man y Heinemann fueron los primeros en señalar un aumento del PBI sérico en embarazo no complicado; si dicho aumento no se produce en las primeras semanas del embarazo

ocurre el aborto. La administración de tiroides desecada o tiroxina a dichos pacientes, permite la continuación del embarazo. Es obvio sin embargo, que no todos los abortos pueden ser atribuidos a una falta de aumento del PBI. En el segundo y tercer trimestres del embarazo, el PBI persiste elevado pero ocurren grandes fluctuaciones.

Estudios de Dawling, Freinkel e Ingbar revelan, que la unión de la tiroxina a la globulina alfa del suero aumenta durante el embarazo. Engström y col. han demostrado que la administración de estrógenos eleva los niveles del PBI. Como los esteroides estrogénicos se elevan durante el embarazo normal es probable que esto sea un factor que influye en el aumento de los niveles de tiroxina. Inmediatamente después del parto el PBI sérico y los niveles de tiroxina disminuyen hasta alcanzar la normalidad.

MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS¹

Hasta el presente no ha sido posible establecer cómo las hormonas tiroideas ejercen sus efectos sobre los tejidos. Existen evidencias *in vitro* de que quizás actúan sobre la fosforilación oxidativa como por ej., disociando la oxidación y formando compuestos-fosfatos de alta energía. Esta energía es luego utilizada para cumplir los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas. Esta acción sobre la fosforilación oxidativa no se ha establecido *in vivo*.

METODOS DE EXPLORACION DE LA FUNCION TIROIDEA^{1b}

La utilización o empleo del yodo radioactivo ha hecho posible conocer y dilucidar la fisiología de la glándula tiroidea, a través de un mejor conocimiento de las distintas etapas del metabolismo del yodo. Los métodos radioisotópicos se han convertido en un gran auxiliar de la clínica. A continuación se expandirán las pruebas clínicas y bioquímicas que pueden utilizarse para evaluar la función tiroidea. Estas pruebas ofrecen un aspecto más real de la actividad tiroidea que el metabolismo basal y la colesterolemia, ya que las pruebas radioisotópicas están menos interferidas por factores extratiroideos.

A) DETERMINACION DEL YODO ORGANICO LIGADO A LAS PROTEINAS.

La composición del yodo circulante es la siguiente: una fracción de yodo orgánico y una fracción de yodo inorgánico unida a las proteínas plasmáticas (P. B. I.). Cuando se determina químicamente la fracción de yodo proteico sanguíneo, se tiene un conocimiento acerca de la actividad hormonal del tiroides ya que el P.B.I. está formado en su mayor parte por la T4 y escasa cantidad de T3. Normalmente el P.B.I. indica la concentración de hormona tiroidea plasmática, por lo que se considera como la expresión cuantitativa de la secreción hormonal.

Método: En la mayoría de los casos se utiliza el método de Barker modificado. **Principio:** Las proteínas del plasma se precipitan mediante SO_4 y se incineran; luego se determina el yodo por un método colorimétrico basado en la reducción del sulfato sérico en presencia de As_2O_3 . La velocidad de reacción es directamente proporcional a la cantidad de yodo presente. **Conclusión:** En general existe paralelismo entre el PBI y el estado funcional de la glándula tiroidea. Un aumento en la secreción de la hormona tiroidea, lleva a una elevación del PBI. En algunos casos el PBI no refleja exactamente la secreción hormonal.

1) Elevación del PBI sin hipertiroidismo.

a) Cuando existen yodados de origen exógeno. Medicamentos yodados; yodoclorhidroxiquinoleína, soluciones de yodo y yododuradas, contrastes radiológicos, etc. b) En presencia de compuestos yodados orgánicos endógenos que no poseen acción hormonal (MIT, DIT); yodoproteínas, péptidos yodados, tireoglobulina. Generalmente la determinación del yodo extraído por butanol (BEG) ofrece una imagen más exacta de la secreción hormonal; normalmente los valores del BEG son muy parecidos a los del PBI. c) Aumento de la unión de la T4 al vector proteico (TBG) que inactiva el exceso hormonal (embarazo, tratamiento con estrógenos, elevación familiar o idiopática de la TBG), d) Lentitud del catabolismo y de la eliminación de las hormonas tiroideas que provoca una elevación secundaria del PBI (afecciones hepato-biliares).

2) Descenso del PBI sin hipotiroidismo.

a) Causas iatrogénicas. El PBI desciende bajo el efecto de las sustancias anti tiroideas que inhiben ciertos procesos de biosíntesis hormonal: administración de hormona tiroidea, en particular T3. Determinados productos que provocan una disminución de la unión de la TBG y una elevación de la hormona libre, hacen descender los valores del PBI. Ej.: andrógenos, derivados del cortisol o por acción directa sobre la unión de la proteína con la T4 determinada por ciertas sustancias que utilizan la misma proteína receptora que la hormona tiroidea (salicilatos, dinitrofenol, fenil hidantoína). b) Disminución de la capacidad de unión de la TBG de origen endógeno. En este caso el descenso del PBI es consecuencia de una modificación familiar o idiopática de la TBG. c) Pérdida hormonal. La T4 puede disminuir por un descenso de las proteínas plasmáticas y por lo tanto el PBI es bajo. Es frecuente en las nefrosis, enteropatías graves y derrame peritoneal o pleural.

B) PRUEBAS DINAMICAS CON YODO RADIOACTIVO.

El radioyodo puede usarse como detector en cantidades pequeñas y no modifica el ciclo metabólico, por lo que permite un estudio dinámico de la actividad tiroidea en todas sus fases.

1) Fases de la captación de yoduros. Curva de fijación.

Su estudio se basa en la captación electiva del yodo por el tiroides. **Método:** La radioactividad del tiroides se determina a la 1, 6, 24 y 48 horas de la administración oral de 15 a 20 microcuries de yodo 131 mediante un contador de cintilaciones colocado sobre el tiroides. La actividad extratiroidea se mide en el muslo y se resta de la actividad registrada en la región cervical. Estos valores corregidos se expresan en porcentaje de la radioactividad registrada y son llevados a una curva en función de tiempo. Lo normal es una curva progresiva en ascenso suave, con un máximo a las 24 y 48 horas. La cifra generalmente aceptada de captación tiroidea de yodo 131 es de 15 a 50% de la dosis administrada en 24 horas. En nuestro medio la cifra de captación oscila entre el 6,9 y 27,7%¹¹.

2) Fase hormonal.

El yodo radioactivo captado por el tiroides participa igual que el yodo estable en la síntesis de la hormona tiroidea. La determinación del yodo orgánico radioactivo global expresa la velocidad y la intensidad de la secreción de hormonas radioactivas. Sin embargo, no revela en cifras absolutas la cantidad de hormona segregada.

a) **Determinación del yodo proteico radioactivo.** El método más usado se basa en la precipitación de las proteínas plasmáticas por el TCA. El resultado se expresa en dos formas. **PBI de los anglosajones.** Se expresa en porcentaje de la dosis total administrada. Normal: valor inferior al 0,5% por litro de suero en 24 horas. **Índice según la técnica de Clark.** La radioactividad del yodo precipitado con las proteínas se relaciona con la radioactividad total del plasma.

$$\text{Ind. de conversión} = \frac{\text{Radioactividad del yodo proteico}}{\text{Radioact. del yodo plasmático total}} \times 100$$

Normal: Entre 10 y 50%. El índice se eleva en hipertiroidismo y baja en hipotiroidismo.

b) **Determinación del yodo orgánico radioactivo mediante la reacción de Somogyi.** A través de este método es posible medir la actividad de la fracción yodada del plasma, al precipitar con ZnSO_4 en un medio alcalino. Dicha reacción abarca además de la T3 y T4, a la MIT y la DIT; mientras que con el ácido tricloroacético, estos últimos precursores hormonales no precipitan. Normalmente el índice de conversión con la precipitación con el ácido tricloroacético es superponible al índice que se obtiene con el método de Somogyi (índice TCA = índice ZnSO_4).

Cuando la sangre contiene precursores hormonales importantes, el índice ZnSO_4 será superior al índice TCA, por lo tanto, la comparación de ambos métodos permite sospechar la presencia de MIT y DIT y será posible confirmar esto directamente con el método cromatográfico.

c) **Determinación del yodo orgánico radioactivo mediante la extracción con butanol.** Es posible determinar la radioactividad de

la fracción yodada del plasma, extrayéndola con butanol ácido, 24 horas después de la administración de yodo 131 . Esto puede expresarse en porcentaje de la radiactividad total del plasma (índice BE y I^{131}) y puede compararse con el índice de conversión obtenida mediante la precipitación con ácido tricloroacético. Ambos valores son superponibles ya que la T3 y la T4 son solubles en butanol y también precipitables con ácido tricloroacético (Índice TCA = índice BEI). Ocasionalmente, en ciertos estados patológicos el índice TCA puede ser superior al índice BEI, lo que se explica por la presencia de compuestos yodados insolubles en butanol (tireoglobulina, ciertas yodoproteínas).

3) Causas de error de las pruebas con yodo 131 .

a) Elevación de la concentración de yoduro circulante de origen exógeno. Ej.: la administración de grandes dosis de yodo, medicamentos que contengan yodo orgánico e inorgánico, productos radiológicos de contraste que saturan al tiroides. La captación de yodo 131 y su transformación en yodo hormonal radiactivo quedarán enmascaradas de tal manera que la sobrecarga de yodo exógeno dará una curva de captación y un índice de conversión anormalmente bajos, aunque haya una función tiroidea normal. Es fácil reconocer este error mediante la dosificación química del 131 , cuyo nivel será paradójicamente elevado.

b) Disminución de las reservas de yoduros extratiroideos. La existencia de bocio endémico en ciertas regiones, está en relación con una disminución o reducción de las reservas de yoduros extratiroideos a consecuencia de la carencia de yodo en la alimentación, lo que origina un aumento de la avidéz por el yodo de la glándula, aumentando por lo tanto la síntesis hormonal. Estos fenómenos compensadores se traducen en una elevación de la captación de yodo radiactivo y del índice de conversión, en ausencia de signos clínicos de hipertiroidismo.

c) Disminución de las reservas hormonales intratiroideas (pool hormonal). Las reservas de hormonas no radioactivas pueden estar disminuidas a consecuencia de una reducción del parénquima tiroideo o como consecuencia de un trastorno cualitativo de la hormonogénesis; en esta situación, el índice de conversión puede ser elevado, aunque exista un bocio o un hipotiroidismo. También puede observarse después de la suspensión de

tratamientos con antitiroideos de síntesis. La elevación del índice de conversión se debe a la mayor actividad específica del yodo 131. El yodo hormonal radioactivo entra en un "pool" de bajas reservas hormonales no radioactivas y por lo tanto la cantidad de hormona radioactiva liberada en el torrente circulatorio será mayor.

d) Aumento de los niveles de hormonas tiroideas circulantes. La administración de T3 o de T4 provoca un descenso de la curva de fijación y del índice de conversión, debido al freno de la actividad tireotropa hipofisaria a consecuencia de la elevación de las hormonas circulantes.

e) Disminución de la eliminación renal de yoduros. En la insuficiencia renal, al disminuir la eliminación de yoduros, se produce una compensación por medio de una depuración plasmática más intensa en el tiroides. En estos casos, la curva de captación del yodo radioactivo se eleva por encima de lo normal, aunque dicho ascenso es moderado y progresivo.

Conclusiones: Por lo expuesto anteriormente es de observar que la determinación de la curva de captación y el índice de conversión constituyen una ayuda importante en la evaluación de la función de la glándula tiroidea, pero es bueno observar que estas pruebas no poseen un valor absoluto, que los métodos radioisotópicos nos dan únicamente un reflejo de la dinámica tiroidea. Además, ciertos factores pueden falsear los valores por lo tanto, los resultados no deben hacerse en forma aislada sino teniendo en cuenta el contacto clínico y las restantes pruebas de laboratorio.

C) METODO ESCINTIGRAFICO.

Con este método es posible demostrar la distribución del yodo radioactivo captado por el parénquima tiroideo.

El escintigrama se realiza gracias a los contadores de escintilación provistos de colimadores con elevado poder de resolución. Este análisis ofrece los elementos anatómofisiológicos indispensables para establecer un diagnóstico preciso de cada tireopatía, nos da a conocer la forma y volumen de la glándula tiroidea, estudia el estado funcional de un nódulo y por último, permite detectar los islotes de tejido tiroideo aberrante.

El tiroides normal en escintigrama, aparece en forma de "mariposa". La intensidad de la imagen depende de la captación de yodo radioactivo, de manera pues, que en los casos en que se haya administrado grandes cantidades de yodo, no llegará a dibujarse en el escintigrama la imagen del tiroides, ya que la captación de yodo radioactivo será nula.

D) ESTUDIO CUALITATIVO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS CIRCULANTES.

La determinación del PBI da una imagen de la concentración global del yodo orgánico circulante, pero no aporta datos sobre la cualidad de la secreción hormonal. En ciertos casos es indispensable el estudio cualitativo de los compuestos yodados, ya que no sólo permite estudiar la proporción de hormonas tiroideas (T3/T4) sino también detectar la presencia de compuestos yodados patológicos desprovistos de acción hormonal.

Principio del método cromatográfico. Este método consiste en la cromatografía de los aminoácidos yodados extraídos por el butanol, ya que es imposible cromatografiar directamente el plasma.

1) Cromatografía con yodo radioactivo (Yodo 131). Se administra yodo 131, y a las 24 horas se somete el plasma a una triple extracción con el butanol ácido. Los extractos butanólicos se evaporan y el concentrado se coloca sobre un papel de Whatman; se colocan también los aminoácidos yodados más importantes. Los aminoácidos radioactivos se ponen en evidencia mediante el contacto del cromatograma con una película de radiografía. En el sujeto normal el análisis cromatográfico realizado a las 24 horas de la administración de yodo 131 demuestra la presencia de T4 y a veces pequeñas cantidades de T3.

2) Cromatografía con yodo estable. El principio es semejante al método radioisotópico, pero con una pequeña modificación en la dosificación final de los compuestos yodados y se efectúa mediante reacción colorimétrica. En sujetos normales este método pone en evidencia la T4, indicios de T3 y cantidades muy pequeñas de sus precursores (MIT, DIT).

E) ESTUDIO DEL TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

La hormona tiroidea circula como una fracción en forma libre y otra fracción ligada a la TBG, a las pre-albúminas (TBPA) y a las albúminas. Por una parte es directamente proporcional al PBI y por otra varía en función inversa a la unión de dichas hormonas con el vector proteico. Esta unión se estudia en forma directa o indirecta.

1) Método electroforético directo y prueba de saturación.— La electroforesis del suero incubado con T4, permite estudiar la radioactividad de las diversas fracciones proteicas mediante un contador de Geiger-Muller y calcular su concentración por planimetría. También puede calcularse por autorradiografía. La actividad de cada fracción proteica se calcula en tanto por ciento de la radioactividad total ligada a las proteínas, de manera que se obtiene un aspecto cualitativo y cuantitativo de estas uniones. En condiciones normales la concentración de T4 no satura por completo a la TBG. Añadiendo T4 estable al suero (prueba de saturación) se consigue saturar la TBG *in vitro*. El exceso de T4 se liga a la TBPA y a las albúminas. Esta prueba determina la capacidad de unión de la TBG con respecto a la T4.

2) Método indirecto de Hamolsky (determinación de la proporción de hormona libre).— Esta prueba permite conocer en forma indirecta el grado de saturación de la proteína vectora y determina el porcentaje relativo de hormona libre. El índice lo da la proporción de T3 exógena incorporada por los hematíes. Al incubar sangre completa con T3 radioactiva, la fracción de T3 que no queda ligada a las proteínas es absorbida en forma pasiva por los hematíes; luego se mide la radioactividad de los hematíes separados del plasma y obtenido este resultado, se halla el porcentaje de esta radioactividad en relación a la radioactividad de la sangre completa. La cantidad de T3 radioactiva absorbida por los hematíes es inversamente proporcional a la capacidad de unión de la TBG y varía en proporción directa con la concentración de T4 endógena circulante que satura en mayor o menor proporción la TBG.

Puesto que la cantidad de hormona endógena libre depende exactamente de estos mismos factores, se admite que la prueba

de Hamolsky indica la proporción de hormona endógena que circula en forma libre. Este método indirecto es de gran utilidad clínica ya que es muy importante conocer la proporción de hormona biológicamente activa, pero como la cantidad de hormona circulante es muy pequeña, no se puede dosificar directamente. En otras pruebas se sustituyen los hematíes, como sitio de fijación secundario para la hormona marcada, por resinas. La más reciente introduce columnas de Sephadex G-25.

ESTUDIO DEL CATABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Dicho catabolismo puede estudiarse indirectamente por medio de la determinación de la curva de desaparición plasmática de la T4 radioactiva inyectada por vía endovenosa. Así es posible conocer la vida media de la T4 que es de 7 días en el individuo normal.

La intensidad y velocidad de degradación hormonal es directamente proporcional al grado de actividad tiroidea, pero hay que tener en cuenta que hay factores extratiroideos que aceleran o retrasan la desaparición y utilización de las hormonas tiroideas. Puede existir un trastorno o modificación primaria en la unión de la T4 a la proteína vectora o bien un trastorno primario del catabolismo o de la eliminación de las hormonas tiroideas.

RESUMEN

1. Se hacen consideraciones sobre los fundamentos de la fisiología del tiroideo, su relación con el metabolismo del yodo y la importancia del yodo radioactivo en el esclarecimiento de las distintas fases de mencionado metabolismo.
2. Se revisa el concepto clásico sobre la biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas y se analiza una hipótesis reciente que trata de explicar el mecanismo de secreción de dichas hormonas, mediante los hechos siguientes: Pinocitosis y gotas de coláide, fusión de las gotas y los lisosomas, y proteólisis de la tireoglobulina. Se menciona el glutatión reducido como posible responsable de la degradación de la tireoglobulina al provocar ruptura de los enlaces S-S y al TPNH, que se genera en el tiroideo por efecto de la TSH, como elemento responsable en

mantener el glutatión en forma reducida. Sin embargo, el papel del GSH en el proceso, amerita mayor confirmación.

Además se mencionan varios hechos que tratan de explicar el efecto de la TSH sobre la glándula tiroidea, entre ellos: la acción del 3'5' adenosinmonofosfato (AMP cíclico); el cual aumenta en la glándula luego de la estimulación con TSH, sugiriendo a algunos que la TSH en alguna forma se adosa a la pared de la célula folicular y estimula la adenilciclasa la cual es responsable de la producción del AMP.

Se pregunta, mediante qué mecanismo llega el GSH al interior de los fagolisosomas para provocar la ruptura de los enlaces S-S. Tampoco se ha aclarado cómo la hormona liberada de la tireoglobulina, alcanza la circulación.

En conclusión, varios de los hechos mencionados en esta hipótesis han sido aceptados; mientras que otros necesitan ser aclarados.

3. Se hacen consideraciones sobre el transporte, actividad y catabolismo de las hormonas tiroideas.

4. Se revisan las características bioquímicas de las hormonas tiroideas; aislamiento, identificación, síntesis, composición y distribución en los tejidos.

5. Se analiza la regulación de la función tiroidea: relación con el hipotálamo, la hipófisis, glándulas suprarrenales y gónadas.

6. Se describen en forma general los métodos de exploración de la función tiroidea.

SUMMARY

1. We discuss the fundamental principles of the thyroid physiology, its relation to iodine metabolism and the importance of radioactive iodine in the enlightening of distinct phases of this metabolism.

2. The classical concept of biosynthesis and secretion of thyroid hormones is revised and a recent hypothesis which tries to explain the secretion mechanism of these hormones is analyzed by means of the following facts: Pinocytosis and colloid droplets, fusion of droplets and lysosomes and proteolysis of thy-

roglobin. Reduced glutathione is mentioned as probably being responsible for degradation of thyroglobulin by provoking rupture of the S-S bridges and the TPNH which is produced in the thyroid by the effect of TSH, as the element responsible for maintaining glutathione in a reduced form. However, the role of GSH in the process, needs further confirmation. Besides, various facts are mentioned which try to explain the effect of TSH on the thyroid gland, among them: the action of 3'5 adenosinomonophosphate (cyclic AMP); which increases in the gland after stimulation with TSH, thus suggesting to some authors that the TSH in some form, attaches itself to the follicular cell wall and stimulates the adenilcyclase which is responsible for AMP production.

The point is, by which mechanism the GSH reaches the interior of phagolysosomes in order to provoke rupture of the S-S bridges. It has not been clarified either, how the hormone which is freed from the thyroglobulin reaches the circulation.

In conclusion, several facts mentioned in this hypothesis have been accepted; while others need to be clarified.

3. Transport, activity and catabolism of the thyroid hormones are considered.

4. The biochemical characteristics of the thyroid hormones are revised; isolation, identification, synthesis, composition and distribution in the tissues.

5. The regulation of the thyroid function is analyzed; interrelation with the hypothalamus, hypophysis, suprarenal glands and gonads.

6. The methods of exploration of the thyroid function are described in a general form.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — ALBERT, A.; KEATING, F. R. "Metabolic studies with¹³¹ I-labeled thyroid compounds; comparison of the distribution and fate of radioactive d-l-thyroxine after oral and intravenous administration in the human". *J. Clin Endocr.* 9: 1406. 1949.

- 2 — ALEXANDER, N. M. "The mechanism of iodination reactions in thyroid glands". *Endocrinology*, 68: 671. 1961.
- 3 — ASTWOOD, E. B. "Clinical Endocrinology I". Grune & Stratton Inc. New York. 1960.
- 4 — BAUER, W. C.; MEYER, J. S. "Iodine-125 distribution between follicular colloid and colloid droplets in mouse thyroid gland". *Science*, 145: 1431. 1967.
- 5 — BROWN-GRANT, K. "The «feed-back» hypothesis of the control of thyroid function". *Ciba Found. Coll. Endocrinology*, 10: 97. 1957.
- 6 — CARR, E. A.; BEIERWALTES, W. H. "Activity of iodotyrosine deshalogenase in normal and diseased human thyroids". *J. Clin. Endocr.* 19: 1282. 1959.
- 7 — DANOWSKY, T. S. "Clinical Endocrinology", Vol. II. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. 1962.
- 8 — DEISS, W. P.; PEAKE, R. L. "The mechanism of thyroid hormone secretion". *Ann. Internal Medicine*. 69: 5. 1968.
- 9 — DEISS, W. P. Jr.; BALASUBRAMANIAM, K.; PEAKE, R. L.; STARRETT, J. A.; POWELL, R. C. "Stimulation of proteolysis in thyroid particles by thyrotropin". *Endocrinology*, 79: 19. 1966.
- 10 — DE CROMBURGGHE, B.; PITT-RIVERS, R.; EDELHOCH, H. "The properties of thyroglobulin". *J. Biol. Chem.* 241: 2766. 1966.
- 11 — DERMONT, J. E. "Effect in vitro of thyroid stimulating hormone on the hexose monophosphate pathway in thyroid". *Biochim. Biophys. Acta*, 46: 195. 1961.
- 12 — EKHOLM, R.; SMEDS, S. "On the dense bodies and droplets in the follicular cells of the guinea pig thyroid". *J. Ultrastruct. Res.* 16: 71. 1966.
- 13 — FERREIRA V., H.; SULBARAN, G. "Captación tiroidea de I¹³¹ en adultos normales". *Invest. Clin.* 19: 9-15. 1966.
- 14 — FIELD, J. B.; PASTAN, L.; JOHNSON, P.; HERRING, B. "Stimulation in vitro of pathways of glucose oxidation in thyroid by thyroid stimulating hormone". *J. Biol. Chem.* 235: 1863. 1960.
- 15 — FIELD, J. B. "Studies on the mechanism of action of thyroid-stimulating hormone". *Metabolism*, 17: 226. 1968.
- 16 — FORD, D. H.; GROSS, J. "The localization of I¹³¹ labeled triiodothyronine and thyroxine in the pituitary and brain of the male guinea pig". *Endocrinology*, 63: 549. 1958.
- 17 — GILMAN, A. G.; RALL, T. W. "Studies on the relation of cyclic-3'5' AMP (C.A.) to thyroid stimulating hormone action in beef thyroid slices". *Fed. Proc.* 25: 617. 1966.
- 18 — GRANT, M. P. "The release of follicular colloid from the thyroid of ambystoma jeffersonianum following heteroplasic anterior pituitary implants". *Anat. Rec.* 49: 373. 1931.

- 16 — GREER, M. A. "The influence of the central nervous system on the control of thyrotrophin secretion". *Ciba Found. Coll. Endocr.* 10: 34. 1957.
- 20 — HARRIS, G. W.; WOODS, J. W. "The effect of electrical stimulation of the hypothalamus or pituitary gland on thyroid activity". *J. Physiol. (Lond.)* 143: 246. 1958.
- 21 — HARRIS, G. W.; WOODS, J. W. "Hypothalamus-pituitary-thyroid relationships". *Ciba Found. Coll. Endocrinology* 10: 3. 1957.
- 22 — INGBAR, S. H. "The interaction of the thyroid hormones with the proteins of human plasma". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86: 443. 1960.
- 23 — PASTAN, I. "Biochemistry of the nitrogen-containing hormones". *Ann. Rev. Biochem.* 35: 369. 1966.
- 24 — PASTAN, I. "The effect of dibutyryl cyclic-3'5' AMP on the thyroid". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 25: 14. 1966.
- 25 — PEAKE, R. L.; BALASUBRAMANIAM, K.; DEISS, W. P., Jr. "Effect of reduced glutathione on the proteolysis of intraparticulate and native thyroglobulin". *Biochim. Biophys. Acta.* 148: 689. 1967.
- 25 — PITT-RIVERS, R.; TROTTER, W. R. "The thyroid gland". 2 vols. Butterworths, Londres. 1964.
- 27 — PONSE, K. "L'histophysiologie thyroïdienne". *Ann. Endocr. (Paris)* 12: 266. 1951.
- 28 — PURVES, H. D.; SIRETT, W. E.; AVERILL, R. L. W. "The effect of hypothalamic lesions on the regulation of thyrotrophin secretion". *Proc. Univ. Ctage Med. School.* 36: 17. 1958.
- 29 — RICHARDS, J. B.; INGBAR, S. H. "The effects of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone". *Endocrinology.* 65: 198. 1959.
- 30 — ROBBINS, J.; RALL, J. E. "Proteins associated with the thyroid hormones". *Physiol. Rev.* 40: 415. 1960.
- 31 — ROBBINS, J.; RALL, J. E. "Effects of tri-iodothyronine and other thyroxine analogues on thyroxine-binding in human serum". *J. Clin. Invest.* 34: 1331. 1955.
- 32 — ROCHE, J.; MICHEL, R. "Hormone biosynthesis and metabolism; nature and metabolism of thyroid hormones". *Recent Progr. Hormone Res.* 12: 1. 1956.
- 33 — ROCHE, J.; PAVLOVIC, M.; MICHEL, R. "Culture in vitro de la glande thyroïde de jeunes rats et biosynthèse des hormones thyroïdiennes". *Biochem. Biophys. Acta.* 24: 489. 1957.
- 34 — ROCHE, J.; MICHEL, R. "On the peripheral metabolism of thyroid hormones". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86: 454. 1960.
- 35 — ROCHE, J.; MICHEL, R.; CLOSON, J.; MICHEL, O. "Sur la sulfocojugaison hépatique de la 3, 5, 3' triiodo-L thyronine et

- la présence d'un ester sulfurique de cette hormone dans la bile et le plasma". *Biochim. Biophys. Acta.* 33: 461. 1959.
- 36 — SCAZZIGA, B. R. "Fisiopatologia del Tiroides". *Documenta Geigy. Acta Clínica.* N° 5. 1966.
- 37 — SCHNEIDER, A. B.; GOLDBERG, I. H. "Effect of actinomycin on TSH-induced activities of hypophysectomized rat thyroid". *Fed. Proc.* 24: 383. 1965.
- 38 — SERIF, G. S.; KIRKWOOD, S. "The mechanism of the antithyroid action of iodide ion". *Endocrinology.* 58: 23. 1956.
- 39 — SUTHERLAND, E. W.; ROBISON, G. A. "The role of cyclic -3'5' AMP in responses to catecholamines and other hormones". *Pharmacol. Rev.* 18: 145. 1966.
- 40 — TATA, J. R. "Interaction between thyroid hormones and extra and intracellular proteins". *Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris)* 42: 1171. 1960.
- 41 — TAUROG, A.; THIO, D. T. "The action of TSH on thyroxine-release from puromycin-blocked gland, in current topics in thyroid research". Cassano, C.; Andreoli, M. (ed.). *The Academic Press.* New York and London. Pag. 572. 1965.
- 42 — WETZEL, B. K.; SPICER, S. S.; WOLLMAN, S. H. "Changes in fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotropin administration". *J. Cell Biol.* 25: 593. 1965.
- 43 — WISSIG, S. L. "The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland". *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 7: 419. 1960.
- 44 — WOLLMAN, S. H. "Concentration and organic binding of radiiodine by the thyroid gland". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86: 354. 1960.
- 45 — WOLLMAN, S. H.; SPICER, S. S. "Intracellular colloid droplets in the thyroid gland". *Fed. Proc.* 20: 201. 1961.
- 46 — WOLLMAN, S. H.; SPICER, S. S.; BURSTONE, M. S. "Localization of esterase and acid phosphatase in granules and colloid droplets in rat thyroid epithellum". *J. Cell Biol.* 21: 191. 1964.
-