

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

YODO (I). 2ª EDICIÓN

por

JM DE GANDARIAS y E SABINO



BILBAO

MMIV

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS: MONOGRAFÍAS

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



YODO (I). 2ª EDICIÓN, 2004

JM DE GANDARIAS Y E SABINO.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

A. *Glándula tiroides*

II. DATOS APLICATIVOS

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

V. HOMEOSTASIS

A. *Absorción del yodo*

A1. *Circulación y distribución del yodo*

B. *Bomba de yoduro: Captación-acumulación de yodo. Yodación de la tiroglobulina*

B1. *Efecto Wolff-Chaikoff (EW-Ch)*

C. *Oxidación del yoduro. Conversión de yodo inorgánico en yodo orgánico. Tiroglobulina (Tg)*

C1. *Biosíntesis de tiroglobulina (Tg)*

D. *Acoplamiento de yodotirosina-Biosíntesis de yodotironinas*

E. *Proteólisis de la Tg: emisión al plasma de las hormonas tiroideas (T4, T3, y rT3) y de las yodotirosinas (MIT y DIT)*

F. *Actividad de estas hormonas*

G. *Vías metabólicas. Desyodasas y termogenina*

H. *Otras vías metabólicas de las hormonas tiroideas*

I. *Capacidad de reserva de la tiroglobulina (Tg)*

J. *Bloqueo de la yodación-gestación de las hormonas tiroideas*

VI. EJE HIPOTÁLAMO PREHIPÓFISIS-TIROIDES

- A. *Tiroliberina (TRH)*
- B. *Tirotropina (TSH)*
- C. *Receptores de tiroliberina (TRH-R) y enzimas degradantes*

VII. CIRCULACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

- A. *Ligazón sérica de las hormonas tiroideas*
- B. *TSH en suero*
- C. *Anticuerpos de los receptores de TSH*

VIII. RESPUESTA TSH A TRH. VALOR DISGNÓSTICO

IX. ÍNDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL O FTI)

X. ÍNDICE T4/TBG

XI. TIROGLOBULINA (Tg) EN SUERO Y ANTICUERPOS

XII. GRADO DE CONCENTRACIÓN EXTRATIROIDEA DE T4, T3 y rT3

XIII. ACCIÓN DEL YODO-HORMONAS TIROIDEAS: RECEPTORES

- A. *Receptores de hormonas tiroideas (TR)*

XIV. ALTERACIONES POR DEFICIENCIA DE YODO EN HUMANOS (ADY O IDD)

- A. *Genética molecular del hipotiroidismo congénito.*
- B. *Síndrome de Pendred*
- C. *Diagnóstico laboratorial recomendable en el hipotiroidismo*
- D. *Correlación entre la situación tiroidea y las hormonas grelina y somatotropa (GH)*

XV. HIPERTIROIDISMO. ENFERMEDAD DE BASEDOW-GRAVES (EB-G). TIROTOXICOSIS

- A. *Hipertiroidismo neonatal*
- B. *Diagnóstico laboratorial recomendable*
- C. *Bocio tóxico multinodular (Enfermedad de Plummer)*
- D. *Agentes antitiroideos*

XVI. TIROIDITIS DE HASHIMOTO. TIROIDITIS DE QUERVAIN. CARCINOMAS.

- A. *Tiroiditis de Quervain*
- B. *Carcinomas papilar y folicular*
- C. *Carcinoma anaplásico*
- D. *Carcinoma medular del tiroides*
- E. *Síndrome de Sipple (Men-II)*

XVII. DEFICIENCIA DE YODO EN ANIMALES

- A. *Rumiantes*
- B. *Ganado porcino*
- C. *Équidos*
- D. *Aves*
- E. *Deficiencia de yodo en otras especies animales*

XVIII. SUPLEMENTOS DE YODO

- A. *En humanos*

XIX. BIBLIOGRAFÍA

- A. *Otras referencias bibliográficas*

I.— Introducción

Presente en los tres reinos, el yodo adquiere una importancia excepcional en el hombre y animales mediante las *hormonas tiroideas (HT)*, en las que este oligoelemento (fig. 1) es su componente más característico: **T₄**, tetrayodotironina o *tiroxina*; triyodotironina **T₃**, *triyodotironina*; y **rT₃**, *triyodotironina inversa*. De todas ellas, la **T₃** es considerada como la hormona auténticamente eficaz. Hay, también, dos aminoácidos yodados (v. fig. 6): **MIT** o *monoyodotirosina* y **DIT** o *diyodotirosina*, de los que por su acoplamiento entre sí resultan las hormonas tiroideas **T₃** y **T₄**. Pero en el tiroides hay, además, **Tg** o **tiroglobulina**, una glicoproteína de los folículos tiroideos que almacena y lanza a la circulación las hormonas tiroideas.

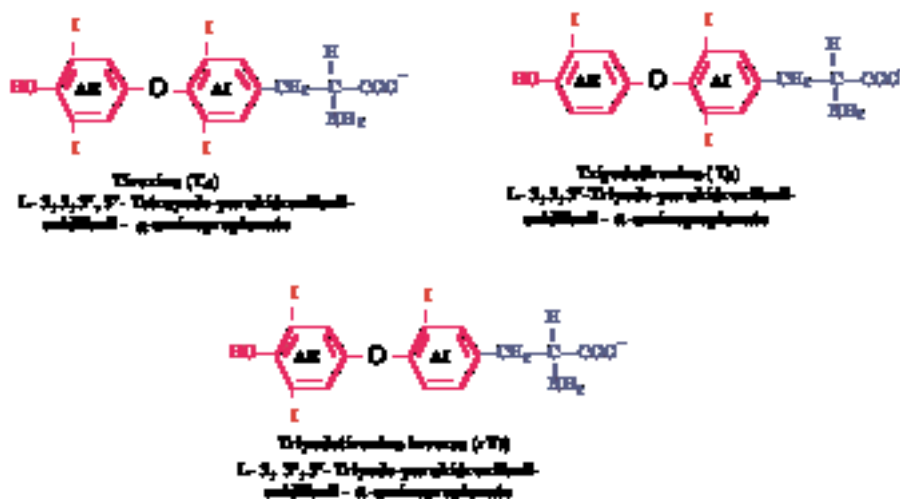


Fig. 1.— Hormonas tiroideas: T₄, T₃ y rT₃. Consúltese texto.

Por tanto, la función de las hormonas tiroideas es superponible con la del yodo, participando en la regulación de incontables procesos biológicos, algunos de los cuales mencionamos a continuación:

Crecimiento-desarrollo, diferenciación, tanto fetal como a lo largo de la vida en la metamorfosis y maduración. Un fenómeno especialmente llamativo es la *metamorfosis* de algunos anfibios, caracterizada por la *transformación* de renacuajo en rana, en que cunden tanto fenómenos anabólicos, de biosíntesis de proteínas con lo que se efectúa el brote de las cuatro extremidades y el cambio en la respiración de branquias a pulmones, como de catabolismo proteico con reabsorción de la cola .

Estimulación directa o indirecta de la síntesis de numerosos polipéptidos: *hormonas polipeptídicas (hormona del crecimiento o GH, insulina, gonadotropas), factor de crecimiento del nervio o NGF, factor de crecimiento epidérmico o EGF, factores transformantes del crecimiento o TGFs, receptores hormonales de prolactina* y otros. Una correlación importante es la señalada por Everson y Crowley (2004) entre privación de sueño y descenso (v. ap. VII) de hormonas tiroideas circulantes.

Destaca asimismo la influencia hormonal del tiroides sobre la función tisular, incrementando el consumo de oxígeno por las células; y con ello, la tasa energética general del organismo por efecto de los metabolismos de proteínas, carbohidratos y grasas, con la consiguiente termogénesis o producción de calor: y obviamente, para el proceso de *termogénesis* resulta decisiva la bomba de sodio por su genuina actividad *ATP-ásica*, responsable del paso $ATP \rightarrow ADP$ con el correspondiente desprendimiento de energía (calor).

A nivel molecular, el **hipotiroidismo congénito** se debe a mutaciones genéticas (DiLauro, 2003) de los denominados factores de transcripción (TTFs), esenciales todos ellos para la organogénesis (v. ap. XIV-A). Y la correspondiente deficiencia de hormonas tiroideas se manifiesta en grado variable: defectuoso crecimiento-desarrollo general del cuerpo, más acusado en el sistema osteodentario y cerebro,... El hipotiroidismo es, además, hipoenergético, incompetente en su defensa frente al frío; de aquí, su clásico aforismo: *el tiroides es el fuelle respiratorio del organismo*. Un grado severo de hipotiroidismo es el **cretinismo endémico**. Más amplios detalles y concreción temática sobre estos asuntos se transcriben en los apartados VI y XVI.

Por lo demás, el yodo abunda en el agua de los mares (50-60 mcg/L) así como en el aire evaporable de éstos y en los espacios-terrenos próximos a las costas. Por contra, escasea “tierra adentro”, sobre todo en lugares circundados por cadenas montañosas que *obstaculizan* el aflujo provechoso de ese aire cargado de yodo proveniente del mar. Esta situación se daba en las Hurdes y en ciertas comarcas de Asturias; en el entorno de los Alpes (Suiza) y otras muchas zonas de Europa. Y asimismo, persiste la escasez de yodo en Mesoamérica y Sudamérica: Cordilleras andina y aledañas (de Perú, Ecuador, Bolivia, Argentina, Paraguay). Y también, en gran parte de Asia Central, etc., donde la *carencia endémica de yodo* se manifestaba por el “bocio” en un alto porcentaje de sus pobladores; donde, además el agua potable y las cosechas de vegetales nacidas en esos suelos son harto deficientes en yodo.

Y aunque actualmente, la administración suplementaria de sales yodadas (v. ap. III) así como el enriquecimiento con yodo del agua de bebida y el destinado a riego de cultivos ha cambiado el clásico sombrío panorama de la deficiencia en yodo, no conviene bajar la guardia (Gandarias y cols., 1995), pues aún en este mismo año, se detectó en Alemania una incidencia de bocio muy superior a la prevista antes del estudio-campaña efectuado a nivel nacional (v. ap. XIII-A).

A. GLÁNDULA TIROIDES

Es un órgano envuelto y adherido a la tráquea por la fascia pretraqueal; de aquí, que ambos órganos se muevan conjuntamente; y más destacadamente, por la deglución. La forma del tiroides recuerda la de una mariposa, cuyas alas (fig. 2) serían los dos lóbulos laterales, unidos por un istmo del que, frecuentemente, emerge hacia arriba el denominado *lóbulo piramidal*, con forma cónica y cuya punta llega o se acerca hasta el *hueso hioides*, al que puede adherirse mediante un *tirante fibromuscular* que ejerce-tracciona como *elevador del tiroides*.



Fig. 2.- Glándula tiroides

Con referencia a la columna vertebral (Cumming et al, 1998), el tiroides se extiende verticalmente a niveles limitantes entre la V vértebra cervical y la I torácica. El tiroides pesa entre 20-30 g; más en las mujeres, sobre todo durante la menstruación y el embarazo en que la glándula adquiere mayores dimensiones.

En la cara posterior de los lóbulos laterales se hallan las *glándulas paratiroides*: un par superior y otro inferior, cuyas *células principales* segregan la *parathormona (PTH)*, un polipéptido de **84 aa**.

El tiroides, proporcionalmente más irrigado aún que el riñón, recibe unos **3 ml/g/min**, de sangre, aportada por: las *arterias tiroideas superiores*, ramas de la a. carótida externa ipsilateral; y por las *arterias tiroideas inferiores*, ramas de la arteria subclavia ipsilateral. Por su parte, la trama vascular intratiroidea es harto prolija, debido a las innumerables anastómosis tanto ipsilaterales como contralaterales imbricadas entre sí.

El *drenaje venoso* corre a cargo de tres venas en cada lado: la *vena tiroidea superior* discurre a lo largo de la arteria tiroidea superior ipsilateral, tributaria de la vena yugular interna; la *vena tiroidea media* cursa lateralmente, desaguando también su sangre en la vena yugular interna; la *vena tiroidea inferior izquierda* desagua su sangre en la vena braquiocefálica izquierda; y la *vena tiroidea inferior derecha* reparte su desagüe en ambas *venas braquiocefálicas*, derecha e izquierda.

El *drenaje linfático* es muy profuso, dirigiéndose hacia: *nodos* periglandulares, prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales, a lo largo de los nervios laríngeos recurrentes; y desde éstos, a los *nodos linfáticos mediastínicos*.

Su inervación vegetativa consta de *fibras simpáticas postganglionares* emanadas de los *ganglios cervicales superior, medio e inferior ipsilaterales*; y de *fibras parasimpáticas*, por los nervios laríngeos recurrentes, rama del **X par** o *nervio vago ipsilateral*. La confluencia de ramas simpáticas y parasimpáticas presta al tiroides una inervación influyente decisiva sobre su perfusión, mediante una fenomenología vasomotora de vasoconstricción ejercida por el tramo simpático y de vasodilatación por el tramo parasimpático, gracias a lo cual se regula convenientemente el grado de afluencia de sangre a la glándula.

La fascia cervical se confunde con el tejido capsular tiroideo, confundiendo conjuntamente: glándula, vasos y nervios de la misma.

Embriológicamente, el tiroides es una de las glándulas que más precozmente se desarrollan, pues, ya, en la cuarta semana surge una fosita rudimentaria por invaginación del suelo de la faringe a nivel del *foramen caecum*, formando un divertículo desplazable caudalmente hasta situarse definitivamente, tres semanas más tarde, por delante de los primeros anillos traqueales. El epitelio tiroideo, de procedencia digestiva, se pliega configurando un túbulo que mantiene cierto tiempo conexiones con la lengua mediante el denominado *conducto tirogloso*. Pero, la persistencia de este túnel más allá de la evolución normal puede causar la aparición de *quistes tiroglosos* por fallo(s) en la fusión embriológica de los primeros arcos branquiales.

Histológicamente, el tiroides consta de típicos folículos redondeados con diámetros entre **250-350 micras**, de paredes tapizadas por las *células foliculares* con aspecto cuboideo, tanto más altas cuanto mayor actividad despliegan, que constituyen el parénquima glandular o *unidad secretora* de las hormonas tiroideas. Pero además de las *células foliculares*, el tiroides dispone de *células parafoliculares* o *células C*, elaboradoras de *calcitonina*, una hormona de **32 aa**, cuya

secreción resulta estimulada por incremento(s) en la concentración seroplasmática de Ca^{2+} . Y asimismo, estas células C segregan y/o contienen otras proteínas importantes: *péptido liberador de gastrina (GRP)* y *péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP)*. Por otra parte, las células C constituyen un agente causal de los cánceres medulares del tiroides (v.ap. XVI).

II.— Datos aplicativos

Yodo elemento, **I**. Núm. atómico, **127**; peso atómico, **53**.

Sales inorgánicas: yoduro sódico; yoduro potásico; yoduro sódico-potásico; yodatos.

Formas orgánicas: del yodo (fig. 1), en hormonas tiroideas (**HT**): **T4** o tiroxina, **T3** o triyodotironina; **rT3** o triyodotironina inversa; **Tg** o tiroglobulina; aminoácidos yodados (fig. 5): **MIT** y **DIT** o monoyodotirosina y diyodotirosina, respectivamente. El contenido total de yodo del tiroides se estima en **6-8 mg**, de los que más del **80 %** es yodo orgánico.

Isótopos radiactivos más utilizados: ^{125}I (**60 d**); ^{131}I (**8,1 d**), con misiones radiactivas de *rayos gamma* y *partículas beta*; radionúclido ^{123}I (**13 h**), emisor especial de *rayos gamma*, de selectivo-saludable-conveniente empleo en la obtención de *gammaografías tiroideas*.

III.— Fuentes en la naturaleza

Tabla 1

Contenido de yodo (>25 mcg/100g) en Alimentos de consumo humano

Crustáceos	Moluscos	Peces	Vegetales	Otras procedencias
Cigalas	almejas	Arenques	Acelgas	Chocolate
Gambas	Calamares	Caballa	Cacahuet	Huevos
Langosta	Ostras	Lenguado	Cardos	Hígado
—	Vieiras	Perca	Piña	Quesos
—	—	Rodaballo	—	—
—	—	Salmón	—	—
—	—	Sardinas	—	—

En la actualidad, además de disponer de los alimentos transcritos en la tabla 1 y de otros no mencionados, se cuenta con diversas formas farmacéuticas dispensables que contienen yodo: Tabletas de yoduro potásico a concentraciones de **100 - 300 mcg**; preparados farmacéuticos polivitamínicos con múltiples minerales y oligoelementos; aceite vegetal yodado con **480 mg** de yodo por ml; solamente, la toma de **1 ml** de este preparado provee de yodo a la persona por un año.

Tabla 2
Contenido en yodo de alimentos para animales
(mcg/Kg de producto seco)

Algarrobas	0,50	Carne de caballo	0,29
Cebada	0,05	Hígado cerdo fresco	1,12
Heno seco curado al sol	0,12	Huesos molidos	1,40
Levadura de tórua	2,70	Molienda de pollo (cabeza, patas y vísceras)	3,30
Melaza caña de azucar	2,10	Suero leche vaca desecado	10,00
Veza (heno cur. al sol)	0,49	—	—

IV.— Requerimientos dietéticos

Diariamente, la ingesta (v. tabla 3) en personas de ambos sexos, desde los **12-14** años en adelante, se estima en unos **150** mcg. Sólo la síntesis de hormonas tiroideas requiere, ya, un mínimo de **75** mcg diarios de yodo (v. ap. **V-B**). Y como gran parte del yodo ingerido no es absorbido, conviene aportar dietéticamente **100** o más mcg diarios. De otro modo, la ingestión escasa de yodo condena al tiroides a una empeñosa tarea de atrapar al máximo este mineral, motivando una *hiperplasia glandular* gestadora de **bocio**. Por tanto, con la ingesta de **50** mcg diarios de yodo hay, *ya*, cierto riesgo de aparición de **bocio**. Y que por un aporte inferior a **25** mcg diarios de yodo, el **bocio** alcanza gran tamaño, acompañándose de **cretinismo**. Durante el embarazo - lactancia, el aporte cotidiano de yodo debe aumentarse hasta **200-250** mcg. Las dosis para recién nacidos y niños de corta edad aparecen en la tabla 3. De otra parte, la ingesta máxima permitida no debe rebasar los **900-1.000** mcg diarios de yodo. En cuanto a los requerimientos en animales, consúltense la tabla 4.

Tabla 3
Requerimientos dietéticos de yodo en humanos

Grupos (años)	mcg/día	Grupos (años)	mcg/día
Lactantes	40 - 70	Mujeres	180 - 140
Niños ambos sexos	50 - 125	- Gestantes	160 - 200
Adultos	!20 - 150	- En lactación	200

Tabla 4
Requerimientos de yodo en animales
 (mcg/kg de materia seca comestible)

Ganado vacuno	0,50	Pollos	0,15
-ternero (a)s	0,25	Gallinas poned.	0,30
Ganado ovino	0,10 - 0,80	Pavos	0,40
Équidos	0,10	Cobayos	0,80 - 1,10
Peces (salmón)	0,50 - 1,00	Conejos	0,20 - 0,30

V.— Homeostasis

El yodo ingresa en su casi totalidad por vía digestiva con el agua y los alimentos, absorbiéndose a nivel gastrointestinal; y una vez, ya, en la sangre (v. fig. 3), resulta captado, principalmente, por la glándula tiroides, eliminándose, mayoritariamente, por la orina.

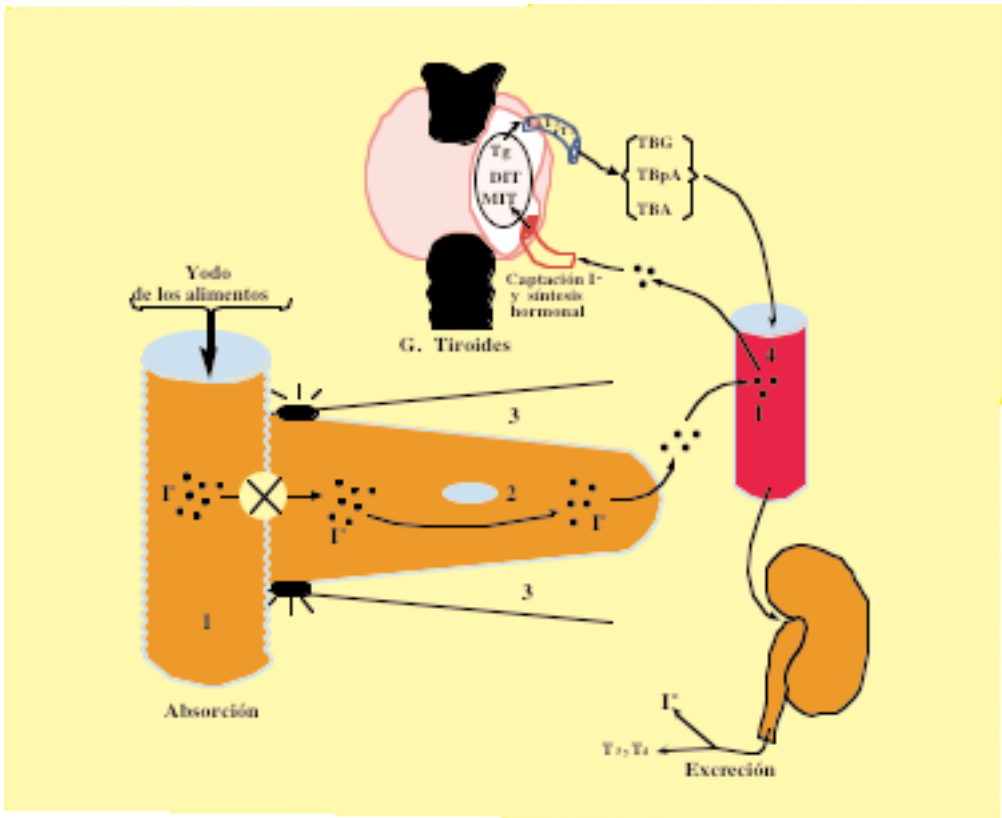


Fig 3.— HOMEOSTASIS DEL YODO (consúltese texto, aps. V-VII).

A. Absorción del yodo

En humanos y animales monogástricos (fig.3), el yodo se absorbe, mayoritariamente, en forma iónica al estado de yoduro, a través del *intestino delgado* (1) mediante un proceso de transporte activo, por el que penetra en los enterocitos(2), desde donde, sucesivamente, accede al líquido intersticial (3) y, finalmente, a la sangre (4).

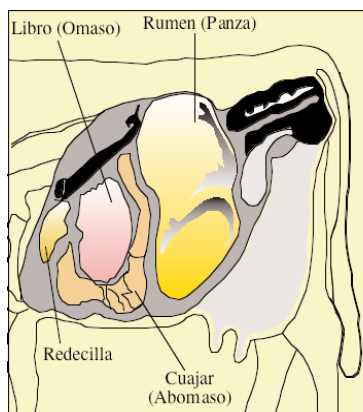


Fig 4.— ANIMAL POLIGÁSTRICO

En los animales poligástrico (v. fig. 4), el yodo se absorbe en su mayor parte por el *rumen*; en menor proporción, por el *omaso*.

El grado de absorción de yodo en humanos está en relación inversa con la cuantía de su aporte: cuando la ingesta es la reglamentaria en el varón adulto (v. Tabla 3), de **120-150** mcg diarios, se absorbe entre **50-60** %.

Es notable cómo se incrementa en las hembras la absorción digestiva del yodo durante el embarazo y lactación; y, consecuentemente, la captación-aprovechamiento de yodo que a partir del plasma sanguíneo efectúan el ovario y la placenta (v. ap. B), es un obvio beneficio para el feto.

A1.- Circulación y distribución del yodo

El *yodo seroplasmático circulante total* asciende a **40-80** mcg/L: yoduro inorgánico, **2-4** mcg /L, principalmente como yoduro sódico; y yoduro orgánico, **38-76** mcg/L, como componente de los yodoaminoácidos, MIT y DIT, y de las hormonas tiroideas, T₄, T₃ y rT₃.

El yodo circulante es acaparado en su casi totalidad por la **glándula tiroides** (véase, también, ap. B), distribuyéndose en menores proporciones, por glándulas salivales, gástricas e intestinales, así como por ovario, placenta, coroides y piel (v. esquema del Ciclo del Yodo; fig. 5).

En poblaciones con un consumo habitual de **250-500** mcg diarios, la absorción decae al **10-15** %, excretándose el resto, hasta **85-90** % por la orina; todo ello significa que el exceso de yodo ingerido se expulsa, prontamente, por vía renal. Y, *justamente, la medición del yodo excretado por la orina constituye un marcador - guía para el aporte dietético conveniente de este oligoelemento.*

Ciertos alimentos y aditivos **bociógenos** o **goitrógenos** (v. ap. XV-D), entre los que destacan las crucíferas (berros, berza, brócoli, coliflor, lombarda, mandioca, mostaza, nabas, nabos y rábanos) así como habas de soja más algunas frutas como frambuesas, fresas, albaricoques, albrerchigos y melocotones contienen ácido cianhídrico (HCN), convertible en sulfocianuro (SCN⁻), un agente tóxico competitivo con el yoduro (I⁻) al que bloquea en su trance de absorción-aprovechamiento. Mas, no hay que alarmarse, ya que este contratiempo se anula por la simple cocción de

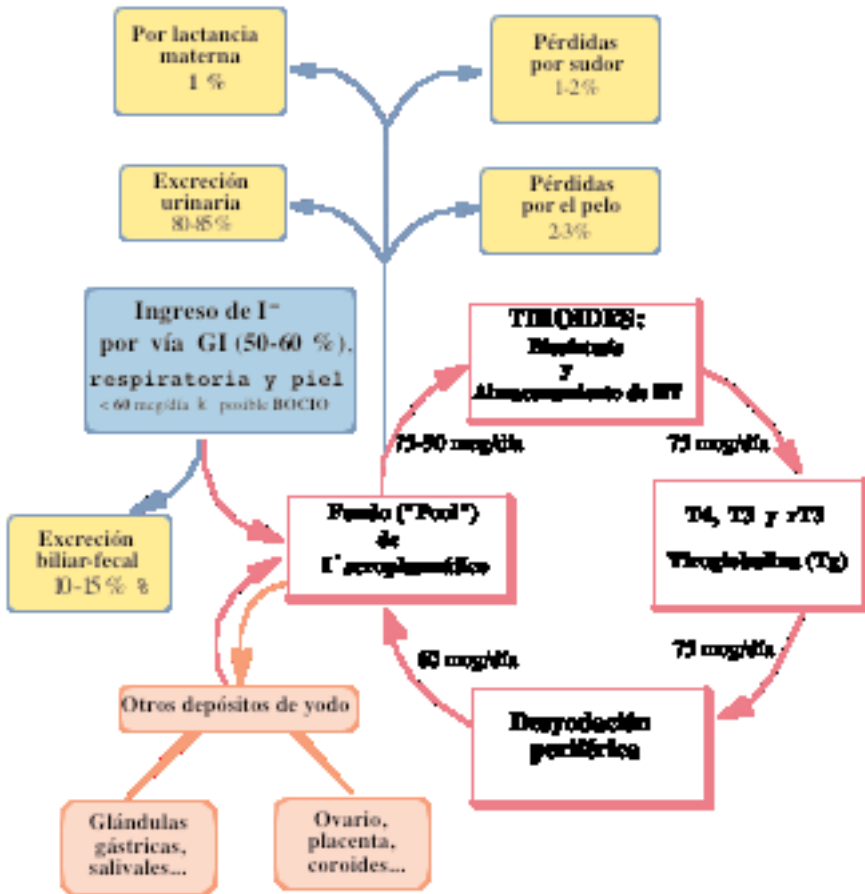


Fig. 5.— Homeostasis y ciclo metabólico del yodo. Consultar los textos correspondientes.

los productos mencionados, obvia excepción de las frutas y la mostaza que, habitualmente, se consumen sin cocinado alguno.

La **excreción principal del yodo** cursa por vía urinaria, hasta un **75 %** o más, seguida de una expulsión fecal del **10 %**; en menores proporciones, también se excreta yodo por el sudor; y mínimamente, por el pelo. Es importante medir la excreción urinaria de yodo para valorar su aprovechamiento y hasta su estado nutricional o *contenido total de yodo* (CTI) del organismo (v. ap. II). Cualquier excreción urinaria de yodo **> 50 mcg/g** de creatinina, marca una situación saludable.

B. Bomba de yoduro : Captación-acumulación de yodo. Yodación de la tiroglobulina

La máxima captación de yodo en el organismo corresponde al tiroides, que incorpora yoduro a *residuos de tirosina* componentes de la *tiroglobulina* (Tg), una glicoproteína gigante de alma-

cenamiento, de **660 kD**, coeficiente de sedimentación **19S** (v. ap. **C1**), acumulable en altas proporciones, lo que permite mantener un *gradiente* o *índice de concentración* respecto al suero (**T/S**) o al plasma (**T/P**) de **30-50/1**, pudiendo alcanzar **100/1** o más. Entre otras estructuras concentradoras de yodo, aunque en menor cuantía que el tiroides, figuran las glándulas salivales, gástricas, intestinales, ovario, placenta, coroides y piel, con la particularidad añadida de que, al mismo tiempo, todas ellas son secretoras de yoduro en mínimas proporciones.

El yodo presente en el tiroides se halla en diversas formas: *yodo inorgánico* **I** y *yodo orgánico*, componente de hormonas tiroideas: **T3**, **T4**, **rT3** y **Tg**, así como de aminoácidos yodados: **MIT** y **DIT**.

Bomba de captación de yodo

En una primera etapa, los *tirocitos* (células foliculares), mediante una **bomba de yoduro** actuante en su membrana basal, atrapan yodo seroplasmático, hasta una cuantía en humanos adultos de **60** o más mcg diarios, que es la adecuada para asegurar una producción necesaria de hormonas tiroideas, mayoritariamente, *tiroxina* (**T4**). Este proceso se efectúa por acumulación, ya que cursa contra gradiente químico-eléctrico, gracias al "habitual" *complejo mecanismo de transporte activo -ATP-dependiente*, coordinado con captación paralela de **Na⁺**. Para ello interviene un *cotransportador Na⁺ - I⁻*, en el curso de un proceso regulado por la **TSH** o **tirotropina** ("Thyroid Stimulating Hormone"), supeditada, a su vez, a la **tiro-liberina** o **TRH** ("Thyrotropin Releasing Hormone"), una neurohormona hipotalámica liberadora.

Mas no sólo cuenta el recién descrito suministro de yoduro seroplasmático al tiroides, pues esta glándula también lo recaba, aunque en menores proporciones, por desyodación de *tironinas* componentes de la *tiroglobulina* (**Tg**).

En suma, tras lo referido precedentemente en este apartado, manifestamos que: los fallos en el mecanismo habitual de transporte activo de yoduro no serían suficientemente compensados por la desyodación de *tironinas* componentes de la **Tg** dentro de la glándula, ni por la captación de yoduro mediante un mecanismo de transporte por difusión simple, lo que causaría **bocio** e **hipotiroidismo** (v. ap. **XIV** y fig. **9**). Experimentalmente, está demostrado que dicho mecanismo de transporte activo resulta, precisamente, bloqueado por inhibidores de la *ATP-asa - Na⁺, K⁺*, tipo **estrofantina G**; y también por **dinitrofenol** u otros agentes desacopladores de la fosforilación oxidativa, así como por sulfocianuro y perclorato, por ser desacopladores de la *fosforilación oxidativa*.

B1. Efecto Wolff-Chaikoff (EW-Ch)

Se refiere a una inhibición aguda-pronta-intensa de la biosíntesis de yodotirosinas (**MIT** y **DIT**) --> *yododironinas* (**T4** y **T3**) que surge en los tirocitos cuando los niveles de captación de yoduro alcanzan altos niveles. Este efecto se observa en personas normales, eutiroideas, a los que se administran dosis de yoduros entre **1-100** mg, pudiendo apreciarse respuestas como: bajas concentraciones seroplasmáticas de **T3** y **T4**, altos niveles de **TSH**, marcado descenso del metabolismo basal, mixedema, bocio...

Análogamente, en clínica, el **efecto W-Ch** induce hipotiroidismo en pacientes de diversas patologías: enfermedad de **Basedow-Graves**, **tiroiditis de Hashimoto**... El mecanismo de este efecto intratirocitario resulta de un bloqueo en la cascada metabólica a nivel de la *vía inositol-fosfato*.

Si bien la capacidad de concentración de yoduro se detecta, ya, en el tiroides del embrión de **10-11** semanas, el **efecto W-Ch** no surge hasta las **36** semanas o más de vida fetal.

C. Oxidación del yoduro. Conversión de yodo inorgánico en yodo orgánico. Tiroglobulina (Tg)

En esta etapa, de **yodación orgánica**, el yoduro inorgánico **I⁻** atrapado se incorpora a residuos tirosilo de la **Tg**, transformándose en **yoduro orgánico** componente de sus **residuos de monoyodotirosina (MIT)** y **diyodotirosina (DIT)**. A tal fin, el yoduro inorgánico se oxida por *peróxido de hidrógeno (H₂O₂)*, que actúa como *substrato aceptor* de electrones en una reacción catalizada por una *tiroperoxidasa (TPO; v. ap. XIV-A)* que contiene **HEM** y está unida a la membrana apical de los tirocitos. En esta reacción, favorecida por incremento de **Ca²⁺** resulta oxidado el *coenzima niacín adenil dinucleótido fosfato (NADPH)*. Este proceso es activado por la **tirotropina** (v. ap. **VI-B**) o **TSH** ("Thyroid Stimulating Hormone"), supeditada, a su vez a la **tiroliberina** o **TRH** ("Thyrotropin Releasing Hormone").

C1. Biosíntesis de tiroglobulina (Tg)

La **Tg**, proteína de almacenamiento de los folículos tiroideos, de **660 kD**, es un dímero glicoproteico de **19S**, elaborado en los tirocitos: su parte proteica se sintetiza en vesículas del *retículo endoplásmico rugoso*, uniéndose a la parte glucídica que elaboran los dictiosomas (*aparato reticular de Golgi*). La **Tg** es una proteína obligadamente enclaustrada en la propia glándula tiroidea, para prevenir reacciones autoinmunes de rechazo, que surgirían si su fuga alcanzase límites de riesgo (v. pie de la tabla **6**).

La **Tg**, principal componente del coloide tiroideo, consta de unos **5.500** aminoácidos repartidos entre dos polipéptidos de **330 kD**, ricos en residuos de **MIT** y **DIT**. La **Tg** alberga más del **90 %** del yodo total que alberga el tiroides. La **Tg** está codificada por un gen que asienta en el cromosoma **8**.

La **tirotropina (TSH)** estimula la operación de biosíntesis ejercida por el **RNAm** sobre la producción de **Tg**, frente al **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** que inhibe dicho fenómeno.

D. Acoplamiento de yodotirosinas - Biosíntesis de yodotironinas

Tras la yodación orgánica, referida precedentemente, y la continuada activación por **TSH**, surge una tercera etapa, por acoplamiento de **2** residuos **DIT** (v. fig. **6**), que cada uno contiene **2** átomos de yodo más el desprendimiento del residuo de alanina del anillo fenólico externo, generándose la **3,5,3',5'-tetrayodotironina** o **tiroxina (T₄)**, con **4** átomos de yodo. Por el acoplamiento de **DIT** con **MIT** y desprendimiento del resto de alanina del anillo fenólico externo, se genera un residuo de **triyodotironina** con la siguiente variante alternativa opcional: por la pérdida del **5'-I**, resultará **3,5,3'-triyodotironina (T₃)**; mientras que por la pérdida del **5-I**, resultará

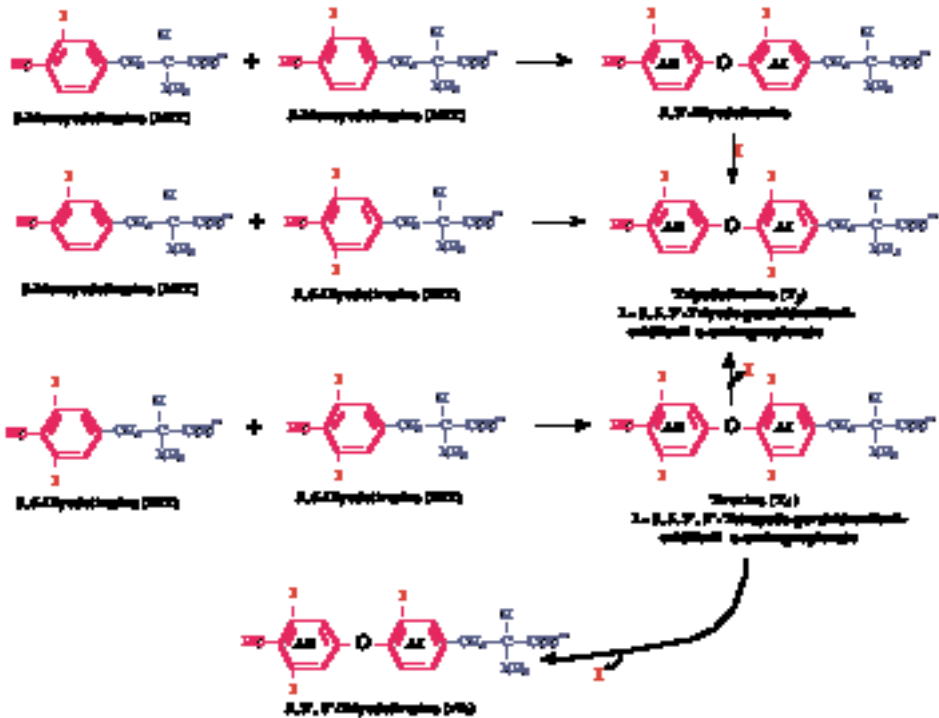


Fig. 6.— BIOSÍNTESIS DE YODOTIRONINAS (v. aps. I; V–D)

3,3',5'-triyodotironina o **triyodotironina inversa** o "reversa" (rT₃). Tanto los residuos de **tiroxina** (T₄) como los de las dos variantes de triyodotironina (T₃ y rT₃) continúan eslabonados por enlaces peptídicos a la estructura de la Tg.

E. Proteolisis de la Tg: emisión al plasma de las hormonas tiroideas (T₄, T₃ y rT₃) y de las yodotirosinas (MIT y DIT)

En otra etapa ulterior, activada como las anteriores por la TSH, las gotículas de coloide rico **entiroglobulina** (Tg) acceden por endocitosis a los **tirocitos**, o células foliculares en donde se consuma la proteolisis de dicha hormona de almacenamiento: el proceso cursa tras la fusión entre las vesículas que albergan el coloide y las membranas de **lisosomas** ricos en **peptidasas** que catalizan la **hidrólisis** de la Tg, desgajándose de esta proteína gigante: hormonas tiroideas T₃, rT₃, T₄, liberadas al plasma de los capilares fenestrados perifoliculares; **yodotirosinas** MIT, DIT, disponibles para ser reaprovechadas; más aminoácidos y azúcares.

En situación normal, el tiroides segrega diariamente al plasma sanguíneo **75** o más mcg de **yoduro orgánico** como componente de las **hormonas tiroideas**: T₄, T₃ y rT₃.

F. Actividad de estas hormonas

Las hormonas tiroideas actúan, mayoritariamente, a nivel del núcleo celular donde se encuentra su objetivo diana, modulando la transcripción, incrementando la producción de **RNAm** y la biosíntesis proteica. Activan el **consumo de O₂**; y con ello, la **termogénesis**, participando en la defensa frente al frío la casi totalidad de tejidos, salvo las siguientes estructuras: sistema nervioso central, hipófisis, testículos, útero y bazo. La actividad tiroidea corre pareja con la **tasa metabólica basal (BMR)**. Asimismo, estas hormonas actúan como factores de crecimiento, cooperando en el efecto característico de la *somatotropa* u *hormona del crecimiento* (**STH** o **GH**).

De modo selectivo, los tirocitos emiten a la circulación sanguínea las auténticas hormonas tiroideas **T₄**, **T₃** y **rT₃**, pero retienen gran parte de **MIT** y **DIT**, que resultan desyodadas posteriormente por actividad de *tirosín desyodasas*, (v. ap. **G**) presentes en tiroides, hígado, riñón, cerebro e hipófisis. Tras esta actividad enzimática, el yodo liberado es reaprovechable para nuevas síntesis de hormonas, reponiendo eficazmente la infraestructura funcional tiroidea. Consecuentemente, los errores congénitos que comprometan tal actividad desyodásica serán causa de hipotiroidismo. *Mínimas proporciones de Tg se escapan a la circulación sanguínea, de donde son prontamente sustraídas por los hepatocitos. Una exclaustración significativa de Tg puede desencadenar respuestas autoinmunes indeseables* (v. ap. **XI**).

De las dos *yodotironinas*, con mucho la más activa es la **T₃** pues su apetencia por los receptores celulares resulta extraordinariamente superior. La producción tiroidea de **T₄** asciende al **90 %**: dicho de otro modo, el tiroides produce directa-diarriamente **90-100 mcg** de **T₄**; pero, menos de **10 mcg** de **T₃**, directamente.

G. Vías metabólicas. Desyodasas y termogenina

Entre las diversas vías metabólicas de las hormonas tiroideas destacan las catalizadas por las *yodo-tironinadesyodasas (IDIs)*: **ID1**, **ID2** e **ID3**, que describimos primero. Las demás vías metabólicas se transcriben después, esquemáticamente, con la fórmula correspondiente.

De las tres hormonas, **T₄**, **T₃** y **rT₃**, normalmente, el tiroides sintetiza-segrega mayoritariamente **tiroxina** o **tetrayodotironina**, **T₄**. Las otras dos hormonas proceden, principalmente, de la *monodesyodación enzimática* de la **T₄** que acaece en una buena parte en estructuras no tiroideas. Y obviamente, esta operación catalizadora corresponde a las denominadas *desyodasas* (v. tabla **5**; fig. **7**), que son **selenoproteínas** con un *residuo de selenocisteína (Sec) en su centro activo*.

La desyodación que catalizan estas enzimas recae en el átomo de yodo **I** sito en posición **5'** del *anillo externo (AE)*; o en el átomo de yodo **I** sito en posición **5** del *anillo interno (AI)*:

La ID1 o Yodotironina desyodasa I, genera T₃ y/o rT₃:

Monodesyodación en posición 5' del AE de T₄ → T₃ o triyodotironina

Monodesyodación en posición 5 del AI de T₄ → rT₃ o triyodotironina inversa

La **ID1** es una **5' desyodasa** que cataliza la conversión de **T4** o **3,5,3',5'-tetrayodotironina** en **T3** o **3,5,3' triyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo sito en posición **5'** del *anillo interno* (**AI**). El gen humano de la **D1**, localizable en el cromosoma **1p32-33**, consta de **4** exones. La **D1** hepática es la máxima productora de **T3**. El residuo de selenocisteína (**Sec**) es esencial para la actividad de **D1**: la sustitución de **Sec** (selenocisteína) por **Cys** (cisteína) restringe en **100** veces en su actividad característica.

La **ID1** actúa también, aunque en mínimas proporciones, como una **5-desyodasa** sobre la **T4**, catalizando la conversión de **T4** o **3,5,3',5'-tetrayodotironina** en **triyodotironina inversa rT3** o **3,3',5' - triyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo en posición **5** del *anillo interno* (**AI**).

La **ID1** ejerce, en cambio, alta actividad desyodante sobre el **T4-sulfato**, catalizando su conversión en **rT3-sulfato** o **3,3',5'-triyodotironina-S** o, simplemente, **rT3-S**, por pérdida del átomo de yodo en posición **5** del **AI**.

Pero, la **ID1** alcanza su mayor potencia desyodante es cuando cataliza la conversión del **sulfato de rT3** en **sulfato de T2** o **sulfato de 3,3'-T2** o, simplemente, **3,3'-T2S** o **3,3' sulfato de diyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo **3** del **AI**.

Y el último paso catabólico en esta línea que venimos relatando finaliza cuando la **ID1** cataliza la conversión del **3,3'-T2S** en **3-T1S** o **3-sulfato de monoyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo en posición **3'** del **AE**.

La actividad de la **ID1** en hígado y riñones se incrementa en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. La expresión de **ID1** en el tiroides resulta estimulada por **T3**, tirotropina (**TSH**) y por los anticuerpos de sus receptores (**TSH-R**; v. ap. **XV**). Conforma a lo que venimos puntualizando en este apartado, la producción humana diaria de **T3** + **rT3** asciende a **25** mcg +/-1/d; y de éstos, la casi totalidad resulta de la desyodación periférica de **T4**.

El *propiltiouracilo* (**PTU**) inhibe la operatividad de la **ID1**, pero no compite con los substratos (**yodotironinas**), sino con el cofactor, inhibiendo el proceso catalizador de las reacciones correspondientes. La actividad **ID1** también resulta inactivada por el yodoacetato; y es sensible, aunque en menor grado, a otros agentes: beta-bloqueantes y glucocorticoides...

Tabla 5.-Principales características de las desyodasas

Tipos	Ubicación	Expresión génica	Efecto enzimático	Grado de actividad
ID1-5' desyodasa	hígado	1p32-33	T4->T3 o 3,5,3'-T3	ihipertiroidismo
ID1-5 desyodasa	riñón		T4->rT3 o 3,3, 5'-rT3	m hipotiroidismo
ID2-5' desyodasa	cerebro prehipófisis	14q24.2-q24.3	T4->T3 o 3,5,3'-T3	ihipotiroidismo
ID2-5 desyodasa	grasa parda (TAP)		T4->rT3 o 3,3, 5'-rT3	m hipertiroidismo
ID3-5 desyodasa	hígado cerebro pulmón	14q32	T4->rT3 o 3,3', 5'-rT3	-

ID2 o Yodotironina desyodasa II

La **ID2** se expresa, principalmente, en cerebro, prehipófisis, tejido adiposo pardo (**TAP**) o *grasa parda* de los roedores, piel de la rata, así como en la musculatura esquelética, miocardio y tiroides humanos. El gen humano de la **ID2**, localizable en el *cromosoma 14q24.2-q24.3*, consta de 2 exones.

En contraste con la **ID1**, referimos lo que sigue: la **ID2** no cataliza la desyodación de los **sulfatos de T4**; la **ID2** sólo actúa como una **5'-desyodasa** catalizadora de la conversión de **T4** o **3,5,3',5'-tetrayodotironina** en **T3** o **3,5,3' triyodotironina**, la auténtica hormona activa, por pérdida del átomo de yodo en posición **5'** del **AE**; y muestra una escasa actividad catalizadora desyodante sobre **rT3**.

La **ID2** contribuye significativamente a la termogénesis química del organismo: el **TAP** o *grasa parda* de pequeños mamíferos responde prontamente al frío ambiental, al activar el proceso de *termogénesis adaptativa* hormonodependiente (de *noradrenalina* y *triyodotironina*, principalmente) que promueve la expresión de un gen codificador de la *termogenina*, una proteína transportadora desacoplante (**UCP-1**) de 32 kD ubicada en la membrana interna de las *mitocondrias del TAP*.

La *termogenina* o **UCP-1** opera como un transductor del gradiente de protones al servicio de la termogénesis (v. ap. **XIII-A**), suplantando-desacoplando al *translocador de la ATP-sintetasa*, tendente a la producción de **ATP**: sucede, pues, que gracias a la **UCP-1**, una gran parte de la energía que surge en el curso de la *degradación oxidativa mitocondrial* (**ciclo de Krebs**) se disipa como calor en vez de utilizarse para la síntesis o paso de **ADP** \rightarrow **ATP**.

Durante la gestación, la termogénesis de los fetos está asegurada por la madre. En cambio, la pronta defensa frente al frío que requieren las crías recién paridas depende de la propia termogénesis inducida por la grasa parda o TAP, conforme referíamos líneas atrás.

En definitiva, todo esa defensa termogénica está supeditada a una regulación neuroendocrina, pues el hipotálamo reacciona frente al frío elevando el tono simpático con mayor producción de *noradrenalina*, la que en presencia de **T3** y a través del **receptor noradrenérgico β_3** reactiva en el seno del **TAP** la expresión del *gen de la termogenina* o **UCP-1**.

Tras este relato, resaltamos: 1) que *la ID2 contribuye trascendentalmente a la conversión de T4 en T3*; y, 2), que *la actividad de la ID2 se incrementa en el hipotiroidismo y descende en el hipertiroidismo*.

ID3 o Yodotironina desyodasa III o proteína oncofetal

La **ID3** expresa notable actividad subcelular (Huang y cols, 2000), especialmente microsomal de muy diversas estructuras tisulares: cerebro, pulmón, hígado e intestino; principalmente, del feto humano y de otras especies; piel de la rata neonatal, placenta, útero de ratas gestantes; y sobre todo, hepatocarcinoma y otras neoplasias hepáticas, por lo que la **ID3** ha merecido la titulación de *proteína oncofetal*.

La **ID3** es una **5-desyodasa**, que sólo actúa sobre el yodo del **IRD**, cataliza la **conversión** de **T4** o **3,5,3',5'- tetrayodotironina** en **rT3** o **3,3',5'- triyodotironina**, mediante la pérdida del átomo **5** de yodo del **AI**. El gen humano de la **ID3** se localiza en el **cromosoma 14q32**.

La desyodasa ID3 es también una selenoproteína con un residuo de selenocisteína (Sec), operante como su centro activo.

En definitiva, asumimos que la **T4 es una prohormona**; y que la **rT3 es metabólicamente inoperante**.

H. Otras vías metabólicas de las hormonas tiroideas

Entre otras vías metabólicas importantes destacan, la **desaminación oxidativa** y la **decarboxilación** de la cadena lateral de **T4** y **T3**, operaciones catalizadas por enzimas presentes en hígado y riñón

La **desaminación oxidativa** recae en la cadena lateral de alanina de **T4** y **T3**, que se transforman, respectivamente, en **tetrayodopiruvato (TETRAP)** y **triyodopiruvato (TRIP)**, actuando como catalizador una **deshidrogenasa**:

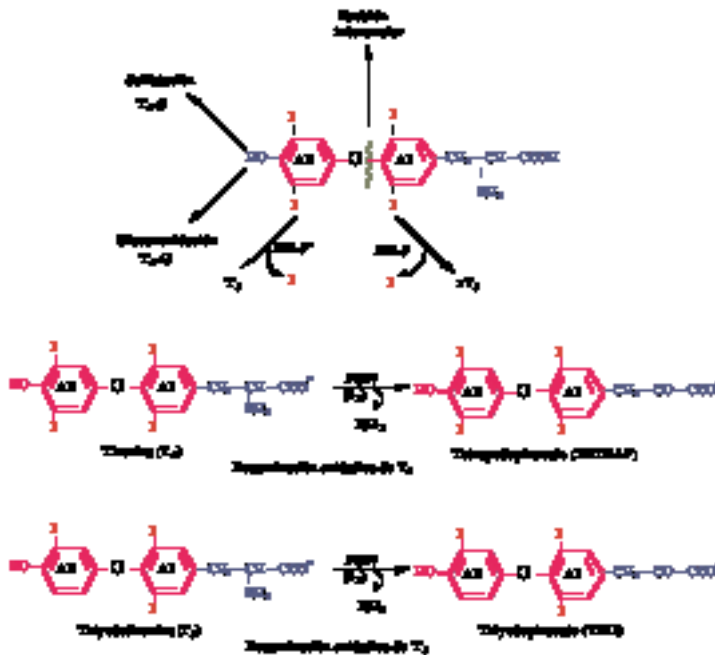
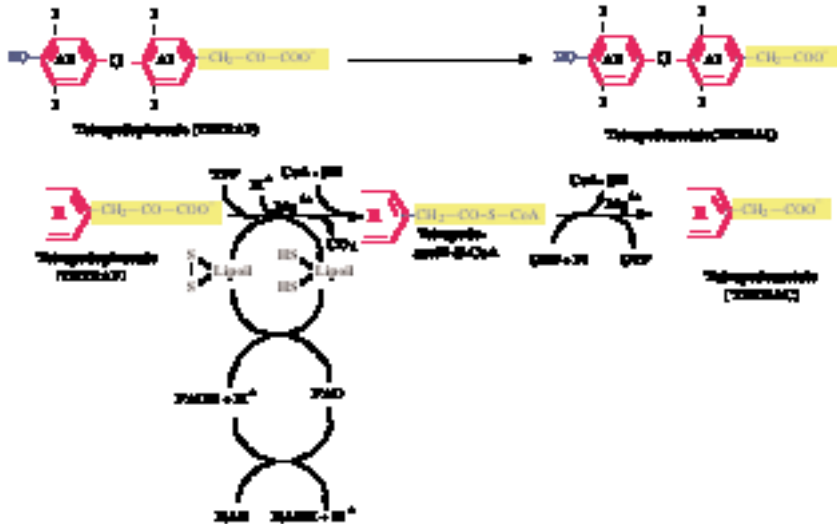
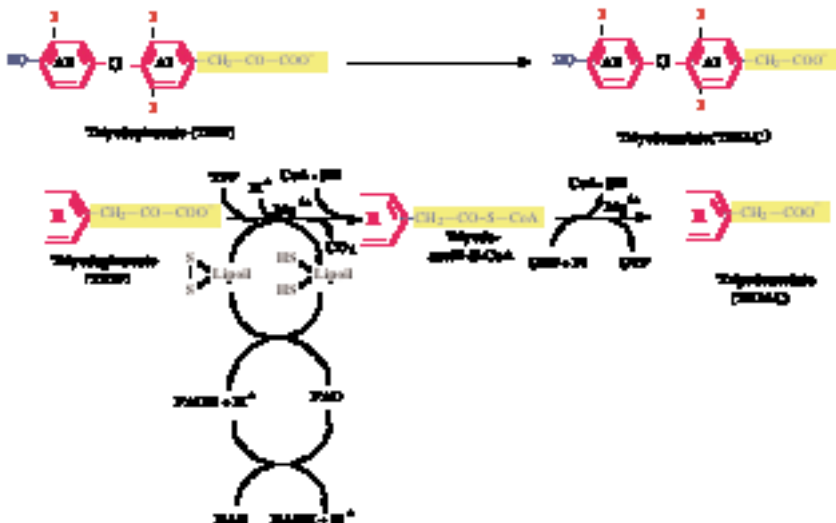


Fig 7.— VÍAS METABÓLICAS DE LAS HORMONAS TIROIDAS

La siguiente reacción, catalizada por una **carboxilasa**, transforma **TETRAP** y **TRIP**, respectivamente, en **tetrayodoacetato (TETRAC)** y **triyodoacetato (TRIAC)**, productos con efectos biológicos dispares, cuando no opuestos:



TETRAC estimula el *consumo de oxígeno*, incrementando el metabolismo basal al activar el eje hipotálamo (**TRH**) - prehipófisis (**TSH**) - hormonas tiroideas (**T₄**, **T₃**), mientras que **TRIAC** restringe la acción estimulante de **TRH** sobre **TSH**; y consecuentemente, frena la secreción de **T₄**; esta condición del **TRIAC** se aprovecha en clínica como agente coadyuvante frente al **hipertiroidismo**.



I. Capacidad de reserva de la tiroglobulina (Tg)

Resaltemos la extraordinaria capacidad de los folículos tiroideos para aprovechar al máximo el escaso yodo que accede hasta el coloide rico en **Tg** que contienen, pues por este efecto

quedaría garantizada la suficiente secreción de hormonas tiroideas, incluso con una dieta carente en yodo durante más de 3 meses.

J. Bloqueo de la yodación - gestación de las hormonas tiroideas

El *sulfocianuro* (SCN^-), perclorato y otras sustancias que compiten con yoduro (I^-), bloquean (v. ap. XV-D) tanto la captación de yodo y/o la actividad de la *tiroperoxidasa* (TPO) como el acoplamiento generador de residuos de T_4 y T_3 , obstaculizando las etapas antes referidas, que comprenden, desde la captación-incorporación de yodo a los residuos de tirosina, la oxidación de yodo inorgánico a yodo orgánico así como las reacciones de acoplamiento generadoras de residuos de T_4 y de T_3 , unidos aún por enlaces peptídicos dentro de la molécula de **Tg**. También resultan bloqueantes los alimentos goitrógenos (bociógenos), mandioca y otros referidos en el apartado V-A que contienen **ácido cianhídrico** (HCN) convertible en SCN^- .

VI.— EJE HIPOTÁLAMO-PREHIPÓFISIS-TIROIDES

Regulación de la secreción tiroidea. Sistema TRH-TSH- T_4 , T_3 y rT_3 .

La regulación de la función tiroidea constituye un complejo proceso en el que están implicados el hipotálamo, la hipófisis y la propia glándula tiroidea. Esta constelación neuroendocrina compone el llamado eje **hipotálamo-prehipófisis-tiroides** (v. fig. 8).

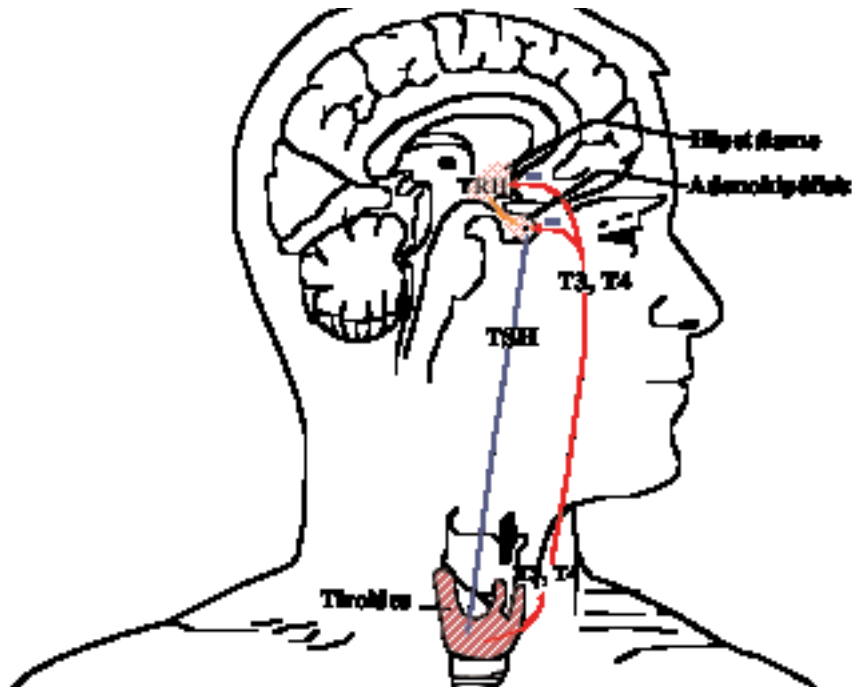


Fig 8.— EJE HIPOTÁLAMO-PREHIPÓFISIS-TIROIDES (consúltese texto, ap. VI).



Fig. 9.- Sistema hipotálamo-hipofisario: 1.- Neuronas del núcleo paraventricular (PV), 2.- Neuronas del núcleo supra-óptico (SO), 3.- Fascículo hipotálamo-hipofisario, 4.- Neurohipófisis, 5.- Arteria hipofisaria inferior y venas hipofisarias (en color azul), 6.- Neuronas del núcleo arcuato, 7.- Fascículo túbero-infundibular, 8.- Eminencia media, 9.- Arteria hipofisaria superior, 10.- Tallo hipofisario, 11.- Adenohipófisis. *Vasopresina (VP)*, desviada hacia la prehipófisis desde el fascículo hipotálamo-hipofisario, que ejerce un efecto *similcorticoliberina* o **CRH**.

res de las *células tirotróficas adenohipofisarias*, estimulando la formación de **RNA_m**, seguida de la biosíntesis-secreción de *tirotropina (TSH)*, mientras que otras hormonas como la *somatostatina* y la *dopamina* contrarrestan este efecto característico, restringiendo la secreción de **TSH**.

Además, la **TRH** ejerce, otros efectos significativos: potencia la producción de la **hormona del crecimiento (GH)** en la **acromegalia**; de **ACTH** en ciertos pacientes de Cushing; **activa la excitabilidad** de la *acetilcolina* sobre neuronas de la corteza cerebral; y **mejora la motilidad** en la **esclerosis lateral amiotrófica**. Otro dato muy significativo es que la **TRH** es liberada en sinapsis de muchas zonas del sistema nervioso central. Y más que eso: la **TRH** es coliberada con *serotonina* y *substancia P* ("*pain*") a nivel del rafe de la **formación reticular**, influyendo sobre neuronas sitas en las **astas anteriores, intermediolaterales y posteriores de la médula espinal**, lo que sugiere un influjo significativo del **sistema nervioso reticular** sobre el **sistema nervioso somático** (en astas anteriores y posteriores de la m. espinal) y también sobre el **sistema nervioso vegetativo** (astas intermediolaterales de la m. espinal). Todo estos efectos de la **TRH** constituyen algo más que un exponente de la influencia del sistema nervioso central sobre la *adenohipófisis (prehipófisis)*, atribuyéndosele, incluso, a la *tiroliberina* un rol *neurotransmisor-neuromodelador* de mucho mayor entidad.

Además, la **TRH** se produce no sólo en hipotálamo, sino también en sistema límbico, sistema estriado, troncoencéfalo, médula espinal, testículos, miocardio; y muy especialmente, en el tracto gastrointestinal y células beta del páncreas endocrino, influyendo sobre las secreciones ácida (gástrica) y alcalina

El hipotálamo produce la *tiroliberina u hormona liberadora de la tirotropina (TRH)*, que incidiendo sobre sus receptores (**TRH-R**) situados en la membrana de las *células tirotróficas* de la prehipófisis, suscita la síntesis-secreción de *tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH)*, la cual, a su vez, actúa sobre sus receptores sitos en la membrana plasmática de los *tirocitos*, estimulando la función de la glándula, caracterizada por: la captación de yodo a partir del plasma sanguíneo y la síntesis - secreción de las propias hormonas tiroideas (v. figs. 3 y 6) *tiroxina (T4)* y *triyodotironina (T3)*.

La biosíntesis de las hormonas tiroideas exige, como mínimo, una ingesta superior a **60 mcg** diarios de yodo (v. ap. IV).

A. *Tiroliberina (TRH)*

La **TRH** es la **piro-glutamil-histidil-prolinamida (L-pGlu-His-Pro-NH₂)** sintetizable, mayoritariamente, en el **núcleo paraventricular (PV)** del hipotálamo (v. fig. 9), viaja a lo largo de axones peptidérgicos de la *eminencia media*, accediendo al *sistema capilar porta hipotálamo-hipofisario*, desde donde conecta por la sangre con los receptores

(pancreática), así como sobre la absorción intestinal de carbohidratos y lípidos. La **TRH** endógena activa la regulación secretora de glucagon, al tiempo que atenúa la secreción exocrina pancreática. Y experimentalmente, **T3** inhibe (Fragner y cols, 2001) la actividad promotora del *gen de TRH*.

La **TRH** circula en plasma a una concentración de **250-1000** pg/L. La placenta es permeable a la *tiroliberina (TRH)*; y obviamente al yoduro, material específico para la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

B. *Tirotropina (TSH)*

La **TSH**, una hormona reguladora específica de la función tiroidea, sintetizada en los ribosomas de las *células tirotrofas prehipofisarias*, donde se almacena en finas granulaciones, es un dímero glicoproteico de **112 aa, 28 kD**, con dos cadenas α y β y una proporción variable de oligosacáridos. Su cadena α es idéntica a la cadena α tanto de la *gonadotropina coriónica humana (HCG)* como de las gonadotropinas prehipofisarias **FSH** y **LH**; y su gen común es **6q21.1-q23.1**. La cadena β es la que confiere especificidad biológica a la **TSH**, aunque para su operatividad sobre los **tirocitos**, ambas cadenas α y β de esta hormona deben permanecer unidas. La **TSH** circula en forma libre en el plasma, alcanzando concentraciones entre **0,5-5** mU/L. El gen para **TSH β** es el **1p22**. Y el gen de **TSH-R** es el **22q-13**.

La cadena β resulta específicamente responsable de la fijación-actuación de la **TSH** sobre sus receptores (Postiglione y cols., 2002) sitos en la membrana plasmática de los **tirocitos**, ejerciendo su actividad, tanto sobre el complejo proteína **GS-AMPC** como sobre la *cascada metabólica Ca²⁺-fosfatidil - ácido araquidónico-fosforilación* de proteínas celulares, con la consiguiente estimulación de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas (**T4**, **T3** y **rT3**).

La secreción de **TSH** se produce a las **12** semanas de vida intrauterina, mientras que la respuesta de **TSH** a **TRH** surge a las **25** semanas de vida fetal. La **TSH** estimula desde las etapas de captación de yoduro por el tiroides a los procesos de yodación de residuos tirosilo de la tiroglobulina (**Tg**), acoplamiento de tirosinas (**MIT**, **DIT**) para síntesis de **T3** y **T4**, endocitosis del coloide, proteólisis de la tiroglobulina, desyodación de tironinas y tirosinas, secreción de las hormonas tiroideas (**T4**, **T3**, **rT3**) por los tirocitos... La **TSH** inicia su actuación al unirse a su receptor (**TSH-R**), una proteína (Postiglione y cols, 2002) ubicada en la membrana plasmática de los **tirocitos**. Así, este receptor se acopla a una proteína **Gs** (estimuladora) de membrana, con las siguientes secuencias:

I.- **Proteína Gs-adenilciclase - AMPC-proteínkinasa C**. Este proceso fomenta las primeras operaciones: captación - acumulación de yoduro, oxidación - conversión del yodo inorgánico en yodo orgánico (v. aps. V). Mas, también estarían implicados otros agentes en secuencias más avanzadas:

II.- **Ca²⁺- fosfatidilinositol - ácido araquidónico - AMPC**. Y por este otro proceso se activarían-completarían efectos ulteriores, hasta consecución de la biosíntesis-secreción definitiva de las hormonas tiroideas **T4**, **T3**.

Los *receptores de tirotropina (TSH-R)* están ligados a la proteína **Gs** de membrana, utilizan **AMPC** y siguen la vía inositol fosfato de la cascada metabólica. Un detalle interesante

sobre los receptores de *tirotropina* (**TSH-R**) es que éstos pueden activarse y/o por el contrario bloquearse por **anticuerpos**, de lo que damos cuenta en el apartado **XV**, remplazando a la propia **TSH** (v. ap. **VI-B**), como acontece en la **enfermedad de Basedow-Graves**, de carácter autoinmunitario en la casi totalidad de los casos, motivada por **reacciones antigéno (TSH-R)-anticuerpo**, pero no por mecanismo tóxico.

Tanto la liberación de **TRH** por el **hipotálamo** para mantenimiento-regulación del sistema **prehipófisis** (adenohipófisis) - **tiroides**, como la síntesis de la propia **TRH** está regulada por la **T₃**, aunque no se descarta un posible retroefecto negativo a cargo de la **noradrenalina**.

Por otra parte, hay agentes como la **serotonina**, **dopamina** y **somatostatina** capaces de inhibir la liberación de **TRH**; y otros, a los que se les atribuye efectos análogos: **corticoliberina (CRH)** y **gamma-aminobutirato (GABA)**.

C.- Receptores de tiroliberina (TRH-R) y enzimas degradantes

Los **TRH-R** se hallan en las **células tirotrofas** y **mamotrofas** de la adenohipófisis (prehipófisis), aunque también han sido detectados en neuronas del sistema nervioso central. Los **TRH-R** pertenecen a la clase de **receptores G acoplados a membrana**, que constan de siete dominios transmembrana, una **zona N-terminal** extracelular y sitios de **N-glicosilación**. *El número de TRH-R decrece reversiblemente por efecto de las hormonas tiroideas y aumenta por la influencia de los estrógenos y glucocorticoides.*

La regulación de las acciones intra y extracelulares de **TRH** implican la inactivación intracelular y extracelular de este tripéptido. In vitro, se han *identificado varias enzimas que lo degradan: histidilprolilimidopeptidasa, prolilendopeptidasa, piroglutamil aminopeptidasas I, II y tiroliberinasas.*

La **TRH** que accede a la circulación portal hipofisaria resulta prontamente degradada hasta **His-Pro-NH₂** por la **tiroliberinasas**; mientras que a nivel sináptico, la **TRH** resulta atacada por la **piroglutamil aminopeptidasa II**.

En los mecanismos de acción de **TRH** sobre la secreción de **TSH** y de prolactina (**PRL**) está implicada la secuencia: **proteína Gs de membrana-renovación** ("turnover") **de inositol fosfolípido**: fenomenología que discurre en dos fases:

La primera, de **secreción hormonal** resultaría de:

La liberación de Ca²⁺ intracelular mediada por **inositol trifosfato**, a partir de su almacenamiento subcelular.

La función clave de la TRH se centra en la biosíntesis y liberación de **tirotropina (TSH)** por las **células tirotrofas** de la adenohipófisis, en contraste con los efectos inhibitorios que sobre este asunto ejercen la **somatostatina** y la **dopamina**.

A su vez, la **triiodotironina (T3)** opera disminuyendo: 1), la producción de **TRH** hipotalámica; 2), la densidad de receptores de **TRH** prehipofisarios; 3) la expresión genética de la subunidad de **TSH**; y, 4), la secreción de la propia **TSH**.

La fase segunda, más duradera, resultaría del influjo extracelular de Ca^{2+} -vía *canales voltaje-sensibles* activados por la *proteína kinasa C*, inducida por **1,2 difosfoglicerato (1,2-DG)**.

VII.— Circulación de las hormonas tiroideas

Por su bajo peso molecular, las hormonas tiroideas circulan en su casi totalidad ligadas a proteínas séricas, actuando de *almacén extratiroideo* (v. ap. **XII**) que las resguarda de su pérdida precoz por la orina, pues de otro modo se colarían prontamente a través del filtro glomerular. Mas, para ejercer su acción han de actuar como **T4** y **T3** libres, por lo que precisan desprenderse de sus proteínas transportadoras, operación que se efectúa fácilmente, ya que la ligazón entre ambos tipos de sustancias no es firme, sino de tipo covalente. Experimentalmente (Everson y Crowley, **2004**), han demostrado un notable descenso (v. ap. **I**) en la concentración de hormonas tiroideas circulantes de ratas privadas de sueño durante largos periodos.

Los niveles seroplasmáticos circulantes de hormonas tiroideas (v. tabla **6** y ap. **XII**) dependen no sólo de su producción directa por el tiroides, sino también en mucha mayor proporción de la desyodación periférica, que convierte la **T4** a **T3** y **rT3**, cuyos valores son: **T4, 50-120 mcg/L (65-150 nmol/L)**; **T3, 0,7-2 mcg/L (1,1-3 nmol/L)**; **rT3, 100-400 ng/L (0,15-0,60 nmol/L)**.

Tabla 6.- Concentraciones seroplasmáticas de HT en humanos

Edad	T4		T3		rT3		Tg*
	ng/L	nmol/L	ng/L	nmol/L	ng/L	nmol/L	mcg/L
1- 3 días	118-232	15.2-198	320-2160	0.5-3.5	-	-	-
3-10 d	90-220	127.5-282	520-2500	0.77-4	-	-	-
1- 5 años	73-160	94-193	1050-2690	1.6-4	-	-	-
10-15 a	56-117	72-150	830-2130	1.3-3.3	-	-	-
20 o más a.	50-120	65-150	700-2000	1.1-3	100-400	0.15-0.60	50

* La Tg ciculante es la que escapa de la glándula tiroides por vía linfática (v. ap.V-C)

A. Ligazón sérica de las hormonas tiroideas

La ligazón de las hormonas tiroideas se establece con diversos tipos de proteínas séricas, circulando un **60 %** como **TBG** o globulina fijadora de la **T4**; un **30 %** como **TBpA** o prealbúmina fijadora de la **T4**, actualmente denominada **transtirretina (TTR)** porque, además, transporta **retinol**

(vitamina A); y la **TBA** o albúmina fijadora. Las tres proteínas se sintetizan en los hepatocitos. Los estrógenos influyen significativamente en la regulación de **TBG**, incrementándose su producción y las concentraciones de **T3** y **T4**, tanto durante la gestación como por el consumo de anticonceptivos.

La **TTR** o **TbA**, de **55 kD**, con una vida media de **6,5** días, cuyo gen se sintetiza en el *brazo largo* del **cromosoma 18** es una *globulina inter- α_1 - α_2* , de **60 kD**, que liga por molécula-gramo **T4** y **retinol** en la proporción de **1:1**, alcanzando una concentración seroplasmática de **250-300** mg/dL. Y hay, además, una **TTR** en el líquido cerebroarraquídeo, sintetizada en el plexo coroideo.

La **TBA**, de **69 kD**, con una vida media de **2,4** h día, fija un **10 %** de **T4** y un **30 %** de **T3**. Pero esta proteína fija, además de las hormonas tiroideas, otras sustancias importantes (ácidos grasos y bilirrubina).

Respecto a la ligazón de las **T3**-proteínas séricas hay significativas diferencias: **70 %** como **TBG**; aproximadamente, **30 %** como **TBA**; y .muy poco o nada, como **TbA** o **TTR**.

Asimismo, las hormona tiroideas circulantes en plasma se fijan reversiblemente; y aunque en mínimas proporciones, a lipoproteínas: **HDL** o lipoproteínas de alta densidad, fijando **T3 > T4** .

En cambio, las **LDL** o lipoproteínas de baja densidad, fijan **T4 > T3**. Parece ser que, los receptores de estas lipoproteínas mediarían en el acceso de las hormonas tiroideas al interior de las células.

Las hormonas tiroideas libres **FT4**, **FT3** y **FrT3**, circulantes a concentraciones muy bajas, estarían capacitadas *per se*, al igual que las hormonas esteroideas (cortisol y otras) a penetrar en el citosol, atravesar la carioteca y unirse a receptores ubicados en el núcleo, actuando sobre el **DNA** y pasos a **RNA**.

*El aumento en los pacientes hipertiroideos de los niveles de **T3** , junto a concentraciones normales de tiroxina **T4** y tiroxina libre **FT4** es indicativo de tirotoxicosis.*

*La triyodotironina inversa (**rT3**) muestra niveles séricos bajos en el hipotiroidismo. Y en cualquier afección tiroidea con valores de **rT3** normales o elevados hay que descartar se trate de un caso de hipotiroidismo.*

B.- TSH en suero

Por radioinmunoanálisis, los valores normales de **TSH** en suero son: **0,5-5** mcU/L en adultos; y **0,4-9** mcU/L, en neonatos. En condiciones normales, el nivel de **TSH** es inversamente proporcional al índice (v. ap. **IX**) de tiroxina sérica (**FTI**). Dichos valores aumentan tras la inyección de **TRH** y de algunos fármacos como la metaclorpropamida (v. Índice de tiroxina libre, ap. **IX**). Y la concentración sérica de la subunidad α de **TSH** es **0,5-2** mcg/L.

En el hipotiroidismo primario o de afección tiroidea directa se anotan incrementos de **TSH** sérica. Sin embargo, el hipotiroidismo secundario de origen hipofisario se caracteriza por valores bajos de **TSH** sérica. En los hipertiroideos la **TSH** sérica desciende a valores inferiores a **0,10** mU/ml. Y por su parte, se detecta un efecto supresor de **TSH**, que desaparece durante varias horas tras la administración de **T3** y/o de **somatostatina**.

C. Anticuerpos de los receptores de TSH

La hiperactividad tiroidea es obra de inmunoglobulinas o anticuerpos circulantes, denominados anticuerpos tiroestimulantes y designados internacionalmente por el anagrama **TSAb** ("Thyroid stimulating antibodies"). En pacientes de Basedow-Graves (hipertiroidismo atóxico) se han detectado, en general, anticuerpos tipo glicoproteínas (v. ap. **XV**) de la familia **G** con efectos agonistas simil-**TSH**, activadores de la producción de **AMPc** y responsables del hipertiroidismo. Sin embargo, otros muchos pacientes de dicha enfermedad sufren el impacto de anticuerpos tirobloqueantes (**TBAb**, "Thyroid blocking antibodies") que hasta pueden desencadenar hipotiroidismo.

La *detección de anticuerpos de receptores de TSH es de gran utilidad clínica*, pues permiten seguir la evolución del tratamiento farmacológico de los pacientes afectos por la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)*, pronosticando si recaerán o no en su tirotoxicosis.

Y asimismo, sirven para dirimir el diagnóstico diferencial entre la **EB-G** y otros procesos clínicos.

VIII.— Respuesta TSH a TRH. Valor diagnóstico

Constituye una prueba clave para valorar la función tiroidea. Una técnica muy utilizada consiste en inyectar intravenosamente un *bolus* de **200-500** mcg de **TRH** tras haber recogido una muestra de sangre basal. Posteriormente, se toman muestras de sangre a los **20** y **60** min o una sola muestra a los **30** minutos, valorándose en todas ellas la **TSH** seroplasmática. En condiciones normales, el aumento de la **TSH** es ya detectable a los **5** minutos postinyección de **TRH**, alcanzando una cima a los **20-30** min, retornando a valores normales al cabo de una **4** horas. La respuesta a la **TRH** alcanza concentraciones de **TSH** séricas entre **16-26** mcU/L en mujeres y algo inferiores en los hombres. Y también, tras la administración de **TRH** a personas normales aumentan los niveles de **T₃** hasta en un **70 %**; y en menor proporción, los niveles de **T₄**. Las respuestas a **TRH** son bastante más atenuadas en personas normales con más de **60** años.

La respuesta **TSH** a **TRH** es alta en el hipotiroidismo y baja o negativa en pacientes hipertiroides: *la falta de respuesta a TRH en el paciente no hipertiroides orienta más hacia una afección prehipofisaria que hipotalámica.*

IX.— Índice de tiroxina libre (ITL o FTI)

El nivel de tiroxina libre en suero es directamente proporcional al de tiroxina unida a proteínas e inversamente proporcional a los *sitios (loci)* de unión libres de la **TBG**. Es de gran utilidad diagnóstica para diferenciar claramente una situación normal de eutiroidismo respecto a hiper o hipotiroidismo. Para calcularlo conviene conocer los valores de captación de **T₄** y **T₃**. Los datos sobre captación de **T₃** con marcador radiactivo instruyen sobre los *sitios* de fijación libres de la **TBG**. No obstante, los métodos de valoración de **FTI** más utilizados son el de radioinmunoanálisis y el de diálisis de equilibrio.

Su valor normal es de **75-150** unidades. La **FTI** *aumenta en el hipertiroidismo y desciende en el hipotiroidismo.*

X.— Índice T4/TBG

La utilidad de este cociente es equiparable a la del índice de **FTI**. Es una guía para diagnóstico, tanto de hiper como de hipotiroidismo en el caso de alteraciones de las proteínas fijadoras de hormonas tiroideas. Este cociente oscila, normalmente, entre **6-16**. **T4/TBG** *aumenta en la tirotoxicosis y desciende en el hipotiroidismo.*

XI.— Tiroglobulina (Tg) en suero y anticuerpos.

Aunque es una proteína enclaustrada en los folículos, en donde representa el mayor componente del coloide tiroideo, resulta inevitable una mínima fuga de esta sustancia a la circulación, alcanzando valores que oscilan, normalmente, entre **25-45** mcg/L. *La expulsión de mayores proporciones puede ocasionar respuestas de autoinmunidad indeseables:* los anticuerpos frente a la **Tg** son **IgG** (v. ap. **XV**), depositables en la glándula tiroides, musculatura extraocular y glomérulos, que pueden causar lesiones importantes.

Los niveles séricos de **Tg** aumentan en la enfermedad de Basedow-Graves (v. aps. **XV** y **XV-B, C**), tiroiditis y bocio nodular (v. ap. **XV-C**).

El valor de **Tg** seroplasmático es un índice provechoso para evaluar específicamente: el resultado postoperatorio inmediato de la exéresis de un cáncer de tiroides; la procedencia de metástasis tumorales óseas y pulmonares; y el seguimiento de la terapia (no quirúrgica - no radiactiva) con anti-tiroideos de hipertiroidismo, situación en que persisten valores elevados de **Tg**, ya que los anticuerpos estimulantes del tiroides (**TSAbs**) proseguirán activando la liberación de más remesas de **Tg**.

XII.— Grado de concentración extratiroidea de T4, T3 y rT3

Como decíamos al comienzo del apartado **VII-A**, el transporte por proteínas séricas de las hormonas tiroideas constituye un almacenamiento extratiroideo significativo de éstas, especialmente de **T4**. Sus valores de **50-120** mcg/L (**65-130** mmol/L) indican que más de un **25** % de la **T4** extratiroidea es seroplasmática, está en el **espacio vascular**; y el resto, en los tejidos. En cambio, los valores seroplasmáticos de triyodotironina, **0,7-2** mcg/L, señalan que tan sólo **5-10** % de la **T3** extratiroidea se halla en el espacio vascular; y el grueso de la misma, en los tejidos; y el valor de la *triyodotironina inversa* (**rT3**), es de **0,1-0,4** mcg/L (**0,15-0,61** nmol/L).

XIII.— Acción del yodo - Hormonas tiroideas

La acción de las hormonas tiroideas es superponible con la del yodo, pues sin este elemento aquéllas no estarían completas estructuralmente. Las hormonas tiroideas; y por tanto, el yodo son esenciales para el crecimiento - diferenciación - desarrollo, especialmente del sistema nervioso central, consumo de oxígeno-termogénesis, metabolismo mineral; y, en general, metabolismo de glúcidos, lípidos y prótidos.

A.- Receptores de hormonas tiroideas (TR)

Actualmente (2004), se conocen dos tipos de receptores de hormonas tiroideas, α y β , codificadas por los genes **17** y **3**, respectivamente. Y a su vez, esta división se desglosa en las isoformas siguientes: **TR α 1** y **TR α 2**; **TR β 1** y **TR β 2**.

TR α 1 y **TR α 2** se ubican en el extremo carboxiterminal de la proteína, específicamente en los dominios **E/F** con *función activadora* de la transcripción, que es ligando-dependiente; y sus diferencias entre ambas son: 1) que la **TR α 1** es la auténticamente capacitada para unirse a la hormona; y 2) que la expresión del **RNA_m** de esta isoforma asienta en miocardio, musculatura esquelética y grasa parda .

TR β 1 y **TR β 2** se ubican en el extremo amino terminal, región **A/B**, que es ligando-independiente, con idénticas uniones al **DNA**. **TR β 1** es la isoforma más común a nivel visceral: hígado, riñón y cerebro, mientras que **TR β 2** corresponde a nivel neuroendocrino: hipotálamo, hipófisis,...

La mayoría de los receptores de hormonas tiroideas (**TRs**) asientan, mayoritariamente, en el núcleo celular y aparecen en el feto antes de que el tiroides comience a elaborar sus propias hormonas. Este hecho, que instó a pensar que son las hormonas tiroideas de la madre las adelantadas en actuar sobre los **TR**, desplegando sus significativos efectos precoces sobre la expresión génica, ha sido ya confirmado como una realidad. Tales receptores son *proteínas operantes ligadas al DNA* como factores de transcripción genética (**TTFs**; v. ap. **XIV-A**).

Las hormonas tiroideas aceleran el proceso de síntesis de **RNA** en hepatocitos. Todo esto se atribuye a la interacción de estas hormonas con un tipo de dominios específicos de **DNA** del genoma (un **TRE** o **ERT**, elemento de respuesta a la hormona tiroidea). Otra característica de los *receptores de hormonas tiroideas (TR)* es su marcada preferencia por la **T₃**, no inferior al **90 %**, relegándose a tan sólo casi el **10 %** la fijación de **T₄**.

Otros receptores intracelulares de hormonas tiroideas se han localizado en las **mitocondrias**, que son depositarias de la mayor potencia energética de la célula. En tal sentido se ha demostrado que el efecto más destacado que ejerce la administración de hormonas tiroideas es un pronto aumento del consumo de oxígeno; y con ello, la liberación de energía, mediante la cual los organismos pueden desplegar su poder calorígeno; y, consecuentemente, su defensa frente al frío, contribuyendo a mantener la **homeotermia** (v. ap. **V-G-D2**). *Este tipo de respuesta termogénica es una de las muestras más genuinas que en el curso de su actividad despliegan las hormonas tiroideas.*

Y por su parte, las hormonas tiroideas, que son sustancias hidrófobas cruzan por difusión simple la membrana fundamental celular, formando un *complejo hormona-receptor (HR o RH)*, lo confiere a estas hormonas un *cambio estereoisomérico*, facilitándoles su acceso al **genoma** por su paso previo a través de la **carioteca**, ligándose a una de las dos hebras del **DNA**, lo que sirve de molde para la formación de **RNA_m** que sale del núcleo y alcanza el *retículo endoplásmico rugoso*,

transmitiendo su información genética al **RNA**t para la consiguiente biosíntesis de proteínas en los ribosomas. *El funcionalismo de T₃ a nivel nuclear es trascendentalmente superior al de la T₃ citosólica.*

Los **TRs** poseen dominios específicos: **DBD**, para su unión con **DNA**; y **LBD**, para su unión con un *ligando* carboxiterminal (**LBD**). Cada dominio **DBD** de los receptores nucleares comprende dos dedos de **Zn** (v. Gandarias y Sabino: **ZINC**) separados por una secuencia polipeptídica de **15-17** aminoácidos (v. fig. 10).

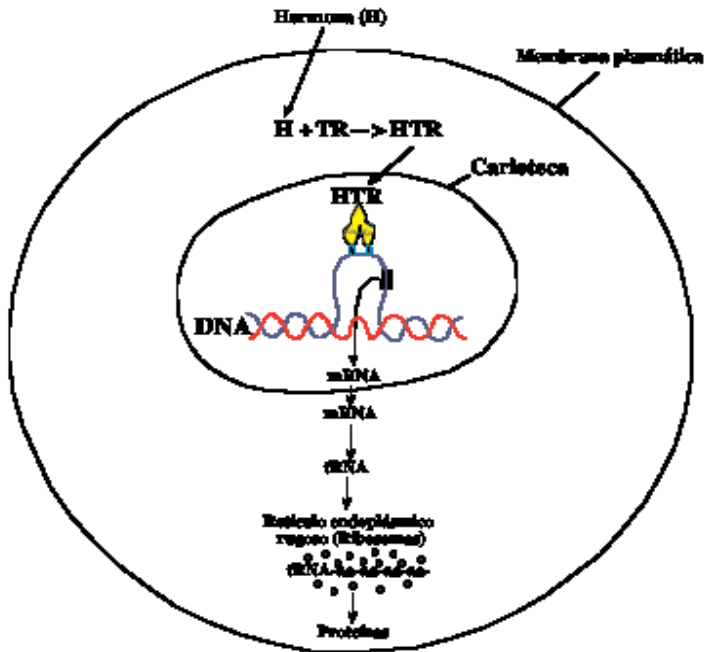


Fig 10.— Diagrama del complejo **HTR** entre receptores (**TR**) y hormonas tiroideas (**H**).
En amarillo, dedos de **Zn** y ligazón a una de las hebras del **DNA**. (Consultese texto).

El hermético criterio de que los elementos de respuesta tiroideos (**TREs**) identificados para los receptores de **T₃** constaban de dos mitades dispuestas como un hexámero en cada una con dos secuencias homodiméricas de los siguientes *tripletes*: **AGG TCA nnnn AGG TCA**, separados entre sí por varios (3,4,5) *nucleótidos* (**n**) ha sido superado-modificado tras una revisión y un “consenso” que datan del 28 de Noviembre de 2003 (Yen y Jamison), pues ya se han detectado, analíticamente, ejemplos de mitades-secuencias heterodiméricas.



Fig. 11. MIXEDEMA (cortesía del Prof Dr M Álvarez-Coca, Instituto G. Marañón, Madrid).

La **TR α 1**, es la auténticamente capacitada; su expresión génica del **DNA** asienta en miocardio, donde la hormona **T₃** incrementa-potencia el *inotropismo cardíaco* o *tono contráctil del miocardio*, lo que, en gran parte depende de las proporciones de diferentes tipos de miosina presentes en el músculo cardíaco; para ello, la **T₃** estimulará la transcripción génica de cierto(s) tipo(s) de miosina (s) a la vez que inactivará otros tipos de esta (s) proteína (s). En otro ejemplo (Barletta y cols, 2004) describen cómo intervienen los **TRs** en la regulación de la *calcitriol-24 hidoxilasa*.

XIV .— Hipotiroidismo: Alteraciones por deficiencia de yodo en humanos (ADY o IDD)

La **ADY**, cuyo anagrama internacional es **IDD** ("Iodine Deficiency Disorders"), no respeta edades, pues igual afecta al feto que al adulto (v. fig. 11) y el senil. En 1995, Hampel y cols detectaron una prevalencia de bocio en Alemania mucho mayor de la prevista. La campaña-prospección a nivel nacional abarcó a cerca de **7000** personas de ambos sexos; de **32** circunscripciones, recogién dose datos no sólo sobre prevalencia de bocio sino también sobre tamaño y estructura del tiroides, aportándose además información sobre el tipo de nutrición, consumo de sal yodada de mesa y/o de fármacos así como de productos conteniendo yodo o derivados. En sus resultados destacó: un aumento del tamaño de la glándula tiroides en el **50 %** del grupo con edades entre **18-70** años; **52 %** de los comprendidos entre **11** y **17** años, y en un **21 %** de en niños menores de **11** años. Asimismo se detectó la presencia de nódulos focales en **21 %** de hombres mayores de **18** años; en el **30 %** de mujeres y tan solo en el **2,5 %** de personas menores de **18** años. Y todo eso, aunque un alto porcentaje de las personas analizadas consumían habitualmente sal yodada de mesa, lo que evidencia que el grado de profilaxis hasta esa fecha no había sido suficientemente eficaz.

La deficiencia en yodo es superponible con un hipotiroidismo de grado variable, al igual que lo son las acciones del yodo y de las hormonas tiroideas, según indicábamos en el apartado precedente.

La deficiencia de yodo en mujeres gestantes genera neonatos de bajo peso con retraso en su desarrollo físico-mental: el tamaño del cerebro de estas criaturas es notablemente menor que el de un neonato normal. Y si la carencia prosigue se acusan, también, defectos en su sistema osteodentario y en el sistema nervioso: deficiente mielinización - desarrollo axodendrítico del sistema nervioso, con las consiguientes limitaciones y alteraciones sinápticas. Estas circunstancias justifican neurológicamente un definitivo retraso mental de los niños deficitarios, corriendo el doble riesgo en la adolescencia de contraer un bocio hipotiroideo y de padecer **cretinismo**.

A todo ello hay que sumar *el gran riesgo que corre la mujer yodo-deficiente durante su embarazo*, pues está expuesta tanto al aborto como a la reabsorción total o a la muerte del

feto. Mas, nos complace señalar que la suplementación de yodo a tales gestantes cobra un giro favorable tanto para la madre como para el feto; y consecuentemente, para el recién nacido.

Por otra parte, la deficiencia de yodo en el niño repercute en su desarrollo-crecimiento, sobre todo en sus dos primeros años de edad, pues si tal carencia no se trata a tiempo con suplementación yodada, surgirá a los **8-10** años, un **bocio**, cuyo grado de abultamiento oscilará en la escala de **1** a **3**, alcanzando su máximo tamaño en la adolescencia. El nivel más severo de **ADY(IDD)** es el **cretinismo endémico**, que cursa con una producción de hormonas tiroideas prácticamente nula y altos valores de **TSH**, lo que se patentiza por los rasgos siguientes: baja estatura, pelo seco-áspero, piel amarillenta (icteroide), mixedematosa (fig **11**), por infiltración subcutánea de *polisacáridos* que prestan a la cara un aspecto abotagado; más otros signos-síntomas, como lengua protrusa, escasa resistencia al frío y deficiencias psíquicas tan importantes que pueden llegar hasta el mutismo.

Además, el niño yodo-deficiente es apático, somnoliento, mostrando un coeficiente intelectual inferior respecto a sus compañeros normalmente nutridos, marcado por un pobre rendimiento escolar y hasta deficiencia mental. Y a todo ello se suman alteraciones graves en su desarrollo óseo como la de una precaria soldadura diafisioepifisaria.

A. Genética molecular del hipotiroidismo congénito.

El **hipotiroidismo congénito (HC)** deriva mayoritariamente de una *disgenesia tiroidea (DT)*, según lo testimonian (De Felice y cols, **1998**) diversas patologías: **ectopia del tiroides**, considerada como la causa más común; **atireosis** (ausencia de tiroides); **bloqueo completo de la hormonogénesis tiroidea...**

A nivel molecular, el **HC se debe a mutaciones genéticas**: de la **Tg** a nivel de secuencias nucleotídicas y mono-peptídicas (van de Graaf, **2001**); a los denominados factores de transcripción **TTF-1** (Moeller y cols, **2003**), **TTF-2**, **TTF-3** y **PAX-8** o factor de transcripción par (Di Lauro, **2003**), esenciales todos ellos para la organogénesis, lo que implica-entraña procesos de proliferación, desarrollo y diferenciación celulares, expresables en estructuras precursoras de los tirocitos (Pilar Santisteban, **2004**).

Mas por otro lado, en los procesos activadores fundamentales necesarios para la proliferación-diferenciación celular de la **organogénesis** participan genes clonadores-promotores de las siguientes proteínas específicas indispensables en la operatividad tiroidea: *tiroperoxidasa (TPO)*, *tiroglobulina (Tg)*, *receptor de la tirotropina (TSH-R)* y *transportador de yoduro (TI)*.

Resaltamos que la *tiroperoxidasa (TPO)*, una glicoproteína de **100 kD** (v. ap. **V-C**) ligada a la membrana de los **tirocitos** es una enzima "prodigiosa" implicada en la biosíntesis de hormonas tiroideas, pues cataliza tanto la oxidación del yoduro como la yodación de los residuos de tirosina, más el acoplamiento generador de las **yodotironinas** u **hormonas tiroideas T3** y **T4**.

Concretamente, la expresión específica tisular del gen codificador de la **TPO** se despliega mediante su unión-interacción con elementos *cis* actuantes del **DNA** de los factores de transcripción **TTF-1**, **TTF-2** y **PAX-8** (Esposito y cols., 1998).

Vale resaltar, también, que la expresión específica tisular de un gen clonador-precursor de la **Tg** y de cualquiera de las otras tres proteínas recién citadas, resulta análogamente inducida por su unión a elementos específicos *cis-DNA*-actuantes de los *factores de transcripción* **TTF-1**, **TTF-2** y **PAX-8** antecitados.

B. Síndrome de Pendred

Es una patología genética autosómica recesiva, descrita por este clínico en 1896, que afecta a la *tiroperoxidasa* (**TPO**), caracterizada por la asociación sordera-bocio hipotiroideo. Mapeada por el grupo de Sheffield y cols (2003), se le adscribe al cromosoma 7 en el espacio entre **GATA23FS** y **D7S687**.

C. Diagnóstico laboratorial recomendable en el hipotiroidismo

Dentro de las 24 horas de vida del neonato deben dosificarse ciertos parámetros: así, valores seroplasmáticos bajos de **T4** (< 6,5 mcg/dL; < 3,7 nmol/L); y altos de **TSH** (>20 mU/L), junto a *hiperbilirrubinemia no conjugada* y baja yoduria (< 15 mcg/24 h), requieren valorar los niveles de tiroxina libre, **FT4** y **TBG**.

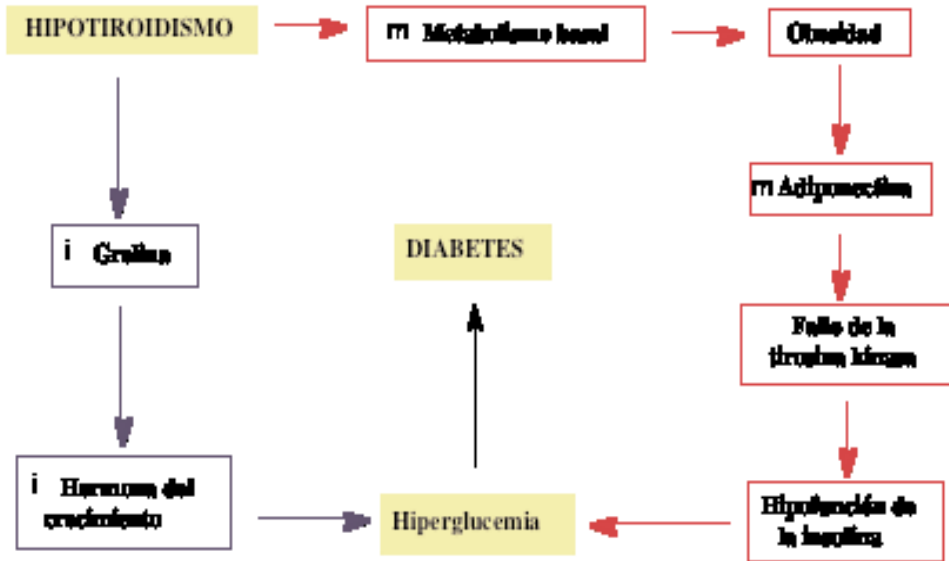
Valores bajos de **FT4** (< 0,03 nmol/L)) junto a normales de **TBG**, orientan hacia un diagnóstico de **hipotiroidismo secundario** (2º), o **terciario** (3º), dirimiéndose esta incógnita mediante valoración de la **tiroliberina**, **TRH**, cuyo nivel normal es próximo a 7 mcg/Kg de peso; y obviamente, si la **TRH** resultase distantesmente baja marcaría un **hipotiroidismo terciario**. Estas pruebas de laboratorio deberán repetirse cada dos semanas, hasta convencerse de que el valor de **T4 tiroxina libre** (**FT4**) tiende a normalizarse.

D.- Correlación entre la situación tiroidea y las hormonas grelina y somatotropa (GH).

Experimentalmente (Caminos, Diéguez y cols, 2002) se ha demostrado en ratas macho adultas hipotiroideas un significativo incremento en la expresión tanto de **RNA_m-grelina** a nivel de las células oxínticas del estómago como del contenido seroplasmático de grelina, frente a sus congéneres control o normales. Y lo contrario, en las ratas hipertiroideas se detectó un descenso, tanto en la expresión de **RNA_m-grelina** gástrica como de grelina seroplasmática circulante frente a sus congéneres normales o control...

Y por otra parte, en ratas enanas tipo Lewis, deficientes en hormona del crecimiento (**GH**), se constató un descenso notable en los niveles tanto de **grelina RNA_m gástricos** como de grelina seroplasmática circulante, frente a sus congéneres control o normales.

HIPOTIROIDISMO INDUCTOR DE HIPERGLUCEMIA-DIABETES.



Esquema de las dos vías conductoras a hiperglucemia-diabetes:

A la izquierda (en azul), por incrementos sucesivos de grelina y hormona del crecimiento.

A la derecha (en rojo), por obesidad, disminución de adiponectina, fallo de la tirosina quinasa, e hipoactividad de la insulina.

XV.— Hipertiroidismo. Enfermedad de Basedow-Graves (EB-G). Tirotoxicosis

Aunque su múltiple sinonimia evidencia una cierta pugna de criterios, destacaríamos que en una gran mayoría de los casos, el hipertiroidismo se debe a la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)*, afección autoinmune caracterizada por una hiperfuncionalidad de la glándula tiroides con extraordinaria producción de **T₄**, **T₃**; pero, no por hiperactividad de la tirotrópina (**TSH**), sino a causa de anticuerpos o inmunoglobulinas, conforme señalamos a continuación.

Se trata, pues, de reacciones antígeno-anticuerpo; esto es, entre **receptores de la tirotrópina (TSH-R)** con anticuerpos o inmunoglobulinas que elabora nuestro organismo imitando la función de la propia **TSH**, por lo que el resultado es una hiperactivación permanente del tiroides con el consiguiente aumento de la biosíntesis-secreción de **T₄**, **T₃**; o por el contrario, de inhibición (bloqueo) de esa funcionalidad tiroidea.

Pero no todos los anticuerpos reaccionantes con los receptores de la **tirotrópina (TSH-R)** son estimulantes, pues la mayoría de ellos resultan bloqueantes-inhibidores de esa hormona prehipofisaria.

Los **TSH-R** son glicoproteínas pertenecientes a la familia de proteínas **G** con un *centro activo* en su *dominio extracelular*, sobre el que inciden-enlazan *anticuerpos estimulantes (T-Ab-s)*/bloqueantes (**T-Ab-b**), con el correspondiente resultado final de activación/inhibición de la función tiroidea. Los *anticuerpos estimulantes (T-Ab-s)* o *inmunoglobulinas estimulantes de la función*

tiroidea (Igs-T) son, en su mayoría, una variante de la subclase **Ig-G1** que operan uniéndose al *residuo aminoteminal del dominio extracelular* del receptor, mientras que los *anticuerpos bloqueantes de receptores de la tirotropina (T-Ab-b)* o *inmunoglobulinas inhibitorias de receptores de tirotropina (Ig-I-T)* operan uniéndose al *residuo carboxiterminal del dominio intracelular* de dicho receptor.

De hecho, el resultado positivo-definitivo en la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)* es un ejemplo de *autonomía hiperfuncional tiroidea con hipersecreción de T4, T3*, pues no surge por el estímulo fisiológico de la **TSH**, sino por la reacción autoinmune entre *receptores de TSH-R* e *inmunoglobulinas estimulantes de la función tiroidea (Igs-T)*, con el consiguiente hiperefecto sobre la **proteína Gs** de membrana de los tirocitos y el correspondiente despliegue de la *cascada metabólica* (v. ap. **VI-B**). En suma, lo que acontece es una marcada biosíntesis-secreción de **T4, T3**, con predominio de **T3**; especialmente, en los denominados casos de *toxicosis T3*.

Clínicamente (v. fig. **12**), la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)*, suele cursar con: un **bocio** difuso y blando de la glándula tiroides, por infiltración leucocitaria, principalmente por linfocitos **T** y mucopolisacáridos; taquicardia e incluso fibrilación auricular, hipertensión arterial, temblor de lengua y dedos, exoftalmos (ojos saltones) por la protrusión de los globos oculares, propiciando fácilmente la aparición de edema palpebral y conjuntivitis; mixedema pretibial por acúmulo de mucopolisacáridos; insomnio, nerviosismo con *notable predominio del sistema nervioso simpático (irritabilidad noradrenérgica)*, hipersudación, fatiga, caída del cabello y/o presencia de pelo fino, piel delgada, húmeda y caliente, dismenorreas...



Fig. 12. ENFERMEDAD DE BASEDOW-GRAVES (cortesía del Prof Dr M Álvarez-Coca, Instituto G Marañón, Madrid)

Abundando más en este asunto, consignamos que los *pacientes de la EB-G muestran neta preferencia por el consumo de carbohidratos* (Pijl y cols. **2001**), lo que estos autores interpretan como la *secuencia de un marcado predominio del tono simpático y una merma de la neurotransmisión serotoninérgica*. Y a todo ello, postulan que el efecto potencial de las catecolaminas sobre la ingesta alimentaria se efectuaría a través de **α -adrenoceptores**.

Por otra parte, en el **hipertiroidismo** *decrece la secreción de grelina* (Riis y cols. **2003**) una hormona estimulante del apetito que segrega las células oxínticas del estómago,

La precitada infiltración del tiroides por linfocitos **T** y leucocitos neutrófilos se debería (Aust G y cols, **2001**) a la atracción ejercida por una *químioquina* resultante de la interacción de la *oncogen alfa* regulador del crecimiento (**GRO-alfa**) con su receptor **CXCR-2.A**.

Subclínicamente, tanto el *hipertiroidismo como el bocio tóxico nodular* (v. ap. **XV-C**) causan un deterioro morfofuncional del corazón (Biondi y cols, **2000**) afectándose, notablemente, el

ciclo cardíaco: con incremento especial de la masa ventricular izquierda y de su función sistólica, más una marcada prolongación de la subfase de relajación isovolumétrica.

A. Hipertiroidismo neonatal

El hipertiroidismo neonatal, resultante del paso transplacentario materno de *anticuerpos estimulantes (T-Ab-s)* o *inmunoglobulinas estimulantes del tiroidea (Igs-T)*, es casi siempre transitorio; y, por lo general, suele acusarse en la primera semana de vida, manifestándose por notable taquicardia, irritabilidad, ojos saltones (exoftalmos), bocio... Y en el plasma-suero neonatal: alto título de **T4** y/o de **FT4** y **T3**; y nulo, o casi nulo, nivel de **TSH**. Todo ello junto a unos altos niveles de anticuerpos de *receptores de TSH bloqueantes (T-Ab-b)* en sangre del neonato y/o de la madre, pueden corroborar la presencia de un **hipertiroidismo** de mayor o menor entidad.

B. Diagnóstico laboratorial recomendable

La **enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)** muestra baja concentración seroplasmática de **TSH** junto con altos niveles de **T4**, **FT4**, **T3**, **Tg** (v. ap. **XV**) e índice de tiroxina libre (**ITL** o **FTI**). Pero, lo esencial, aún, es que las pruebas más sensibles y específicas modernas de bioensayo, demuestran que la **EB-G** presenta en la casi totalidad de los casos valores significativos de anticuerpos (**Ab**) a los *receptores de tirotopina (TSH-R)*, confirmando su origen autoinmune (v. ap. precedente).

Y por contra, *el hallazgo de altos niveles seroplasmáticos de TSH excluye se trate de un hipertiroidismo autoinmune; en tal situación convendría medir la subunidad α de la TSH y administrar infusión endovenosa de tiroliberina (TRH), para descartar se tratase de un hipertiroidismo terciario (3º), de origen hipotalámico; y en caso de no haber respuestas positivas a la TRH, el diagnóstico se orientaría hacia la presencia de un hipertiroidismo por adenoma prehipofisario, hiperproductor directo de TSH; o de otro modo, podría tratarse de una marcada resistencia selectiva de la prehipófisis a las hormonas T4 y T3 circulantes, incapaces, entonces, de ejercer el típico retroefecto (feedback) negativo de dichas hormonas sobre las células tirotofas prehipofisarias.*

C. Bocio tóxico multinodular (Enfermedad de Plummer)

También denominado **bocio tóxico solitario**, caracterizado por su alta captación de yodo radiactivo, más frecuente en la edad senil, es considerado como una variante de **hipertiroidismo no autoinmune** de naturaleza desconocida, pese a crecientes sospechas de que su origen radique en mutaciones genéticas de los *receptores de tirotopina (TSH-R)*. La autonomía hiperfuncional de los nódulos aislados acusa en las muestras analizadas: alto acúmulo de **tiroglobulina** (v. ap. **XI**) con bajas cuotas de **yodo**, **T4**, **T3**; más el desplazamiento hacia una relativa mayor proporción de **T3** que de **T4**.

Y en contraste, el nivel de **TSH** seroplasmático de estos pacientes es normal; sin incrementarse este valor durante la bociogénesis en áreas geográficas discretamente yodo deficientes.

Incluso *subclínicamente*, esta patología (v. ap. **XV**) causa un *deterioro morfofuncional del corazón* (Biondi y cols, **2000**), afectándose, significativamente, el *ciclo cardíaco*: con incremen-

to especial de la masa ventricular izquierda y de su función sistólica, más una marcada prolongación de la subfase de relajación isovolumétrica.

Por todo ello, esta patología exige la extirpación del foco o focos hiperfuncionantes autónomos precitados.

D.- Agentes antitiroideos

Bajo este título incluimos distintos tipos de *compuestos tirostáticos*, que operando a tres niveles distintos restringen-impiden la producción-liberación de hormonas tiroideas:

1) Agentes bloqueantes de la captación de yodo por la glándula

Además de las crucíferas (v. aps. V-A1; V-J) y otros productos goitrógenos naturales, hay sustancias químicas *bloqueantes de la bomba de yoduro*, entre las que destacan los percloratos, nitratos sulfocianuros o tiocianatos, que impiden la captación de yodo por el *tiroides*, induciendo, a cambio, la formación de una *masa estrumosa* cuyo abultamiento configura el **bocio hipotiroideo**.

2) Substancias inhibidoras de la organificación del yodo

Se sabe que tras la captación del yoduro, la glándula procede a la organificación del yodo, comenzando por la formación de MIT y DIT (aminoácidos yodados), a la que sigue la elaboración de las hormonas tiroideas, T₄, T₃ y rT₃, operaciones que pueden *interrumpirse-frustrarse* por determinados agentes, como: *tiourea, metimidazol, tiouracilo*; y mucho más activo, aún, el *propiltiouracilo* y la *goitrina* (v. fig. 13).

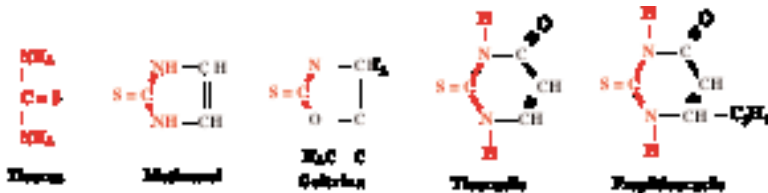


Fig 13.— Agentes antitiroideos: estructura química.

3). Substancias que impiden la liberación de hormonas tiroideas (HT) a la circulación y su conversión periférica

Entre las sustancias que impiden tanto la liberación de HT a la sangre como la conversión de T₄ a T₃ figuran la *dexametasona* y el *propranolol*.

XVI.— Tiroiditis de Hashimoto. Tiroiditis de Quervain. Carcinomas

También llamada *tiroiditis autoinmune*, representa la causa más frecuente de hipotiroidismo primario; y es una inflamación crónica del tiroides que cursa con infiltración linfocitaria y

folículos linfoides de origen autoinmune, por lo que su prevalencia se acusa, especialmente, en personas con antecedentes cromosómicos patológicos de diversa entidad. Pero de cualquier modo, esta patología predomina en las mujeres, en un **80 %** de los casos y afecta mayoritariamente a personas de edad madura.

Clínicamente, se aprecia un bocio indoloro liso-nodular, de consistencia elástica al tacto. El inicio de esta patología, presenta niveles normales de *tirotropina* (**TSH**) y **T4**, con altos títulos de *anticuerpos de tirosina peroxidasa* (**TPO**). Pero, evolutivamente, el paciente se torna netamente hipotiroideo; y, consecuentemente, con niveles bajos de **T4** y altos de **TSH**.

El tratamiento de esta patología exige suplementar la deficiencia tiroidea, lo que reclama hormonoterapia tiroidea (**T4**).

A. Tiroiditis de Quervain

También conocida como *tiroiditis subaguda* es una patología inflamatoria con infiltración de células gigantes que desorganizan la típica trama folicular del tiroides, alterando el régimen secretor de esta glándula. Esta patología puede resolverse favorablemente en muchos casos; o, al contrario, mostrar un curso alternante: con *hipertiroidismo* (v. ap. **XV**) y sus correspondientes niveles altos de **T3, T4** y bajos de **TSH**; pasando ulteriormente a la situación de *hipotiroidismo* (v. ap. **XIV**), por masiva destrucción folicular, con los consiguiente bajos niveles de **T3, T4** e incremento de **TSH**.

B. Carcinomas papilar y folicular

Son neoplasias histológicamente semejantes en su estructura a la propia del tejido folicular tiroideo:

El **cáncer papilar**, propagable por vía linfática, es el más frecuente del tiroides, predominando en las mujeres jóvenes. De tamaño harto variable, puede exigir una tiroidectomía total, seguida de suplementación con **yodo radiactivo** y hormonoterapia tiroidea indefinida.

El **cáncer folicular**, más frecuente en mujeres de edad, de malignidad variable: en su forma apenas encapsulada es poco invasivo, frente a la forma invasiva, de malignidad porcentualmente significativa, propagable por vía hematogéna, con múltiples metástasis que requiere medidas de tratamiento semejantes a las recién descritas sobre el cáncer papilar.

Y en cuanto al carcinoma folicular de tiroides en ratones, tanto espontáneo como mutante, el **gen receptor de TR β 2**, que es la isoforma más común a nivel neuroendocrino (v. ap. **XIII-A**), podría actuar como un agente supresor del tumor (Kato y cols, **2004**).

C. Carcinoma anaplásico

Es una tumoración no encapsulada, de células atípicas con numerosas mitosis; y por ello, de galopante crecimiento; en su consistencia, alternan tanto una dureza pétreo como una masa blan-

dengue; por su tendencia expansible, deforma la configuración del tiroides, invadiendo estructuras anejas: vasos, laringe, esófago, etc, lo que dificulta-compromete funciones trascendentes como la inspiración, deglución, etc. Es una patología muy dolorosa y de suma gravedad, abocando a la muerte a corto plazo.

D. Carcinoma medular del tiroides

Caracterizado histopatológicamente como una superproliferación de *células C* o *células parafoliculares* y excesiva producción de **calcitonina**, que repercute en descensos de los niveles seroplasmáticos de calcio y fosfato, revela radiográficamente cuantiosas calcificaciones dispersas. La gammagrafía isotópica detecta un nódulo (frío), que apenas atrapa yodo radiactivo, por más que esta neoplasia emite metástasis por vía linfática a numerosos territorios: hígado, pulmones, huesos, ganglios cervicales, mediastínicos, pélvicos...

Hay varias pruebas de laboratorio para identificar esta neoplasia: una, la respuesta de *altas concentraciones de calcitonina* seroplasmática tras la administración intravenosa de: calcio, pentagastrina y otros agentes; otra, que la administración intradérmica de *histamina* no provoca reacción eritematosa en los pacientes de carcinoma medular de tiroides.

Esta neoplasia se manifiesta de maneras diversas: esporádicamente; familiarmente y asociada a otras endocrinopatías, formando parte del llamado:

E. Síndrome de Sipple (Men-II): una **neoplasia endocrina múltiple** tipo **II-A**, en que simultáneamente, convergen: *carcinoma medular de tiroides feocromocitoma e hiperparatiroidismo*.

Los rasgos clínicos de este síndrome guardan relación con el tumor predominante, destacando como más frecuente el **carcinoma medular de tiroides**, de características ya reseñadas líneas atrás.

Por lo que atañe al **feocromocitoma**, neoplasia de células cromafines, localizado, mayoritariamente en la médula suprarrenal, es un tumor de signo hipertensor, por su gran producción de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina), cuya identificación obvia es la cuantificación en orina de estas sustancias, especialmente de la adrenalina; y/o de algún derivado (ácido vanilmandélico). Y como medida precautoria-obligada, vigilar la tensión arterial.

Y en cuanto al **hiperparatiroidismo**, sus signos seroplasmáticos más relevantes: son los altos niveles de parathormona, hipercalcemia e hipofosfatemia.

XVII.— Deficiencia de yodo en animales

El proceso afecta principalmente a los animales que como rumiantes y équidos, pastan en superficies cuyo suelo es pobre en yodo y donde el bocio es endémico. La características principales se centran en diversas alteraciones del desarrollo y crecimiento, de la piel-pelo-lana, menor resistencia al frío y anormalidad en la función reproductora.



Fig. 14. BOCIO POR DEFICIENCIA DE YODO EN UNA TERNERA. (Cortesía del Prof Dr Jürgen Döbereiner. Rondonópolis. Estado de Mato Grosso - Brasil).

A. Rumiantes

Entre los rasgos que sobresalen tanto o más que el propio **bocio** son:

1. Defecto congénito en el pelo o lana en el ganado ovino, que van desde su escasez y mala calidad hasta la alopecia total.
2. Retardo en el crecimiento, sobre todo de los huesos largos, lo que propicia la aparición de deformidades corporales, análogamente a lo que acontece en humanos (v. ap. **XIV**).
3. Acusada deficiencia, en el desarrollo cerebral de las crías desde su nacimiento, con la salvedad de que esta anomalía puede corregirse a condición de aplicar una pronta y continuada suplementación de yodo. Si se demora, o peor aún si no se atiende esta advertencia, surgirán alteraciones morfofuncionales del sistema nervioso central, como los defectos en el desarrollo dendrítico y consecuente función sináptica que originan trastornos neurológicos irreparables.
4. Intolerancia al frío, consecuente a un fallo en la termogénesis, derivado de un menor consumo de oxígeno, lo que representa una menor combustión de materiales energéticos (grasas y carbohidratos, fundamentalmente). Todo esto es atribuible a un menor estímulo del catabolismo por oxidación a nivel de las mitocondrias. En relación con este punto, consúltese lo transcrito en los aps. **V-F** y **G**; y **XIV-A**, referente al mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

5. Diversos grados y modalidades de incompetencia reproductora, tanto en las hembras como en los machos. En las primeras: defectos en los ciclos estrales que se inician ya en las hembras jóvenes; muerte y/o reabsorción fetal, partos de fetos muertos; mayor duración de la preñez, partos distócicos. En los machos, merma de la libido y deterioro del semen.

Por lo demás, se denotan repercusiones en la producción de leche, tanto en cantidad como en calidad. Pérdida de apetito (anorexia) y signos de cetosis, sobre todo en la orina.

Toda esta patología podría evitarse aplicando suplementación de yodo a las madres gestantes, o combatirse si ya hubiera surgido, tratando a las crías afectadas desde su nacimiento; esto es, al inicio de los signos y síntomas precedentemente apuntados.

B. Ganado porcino

Destaca la patología en su esfera reproductora, con alta incidencia de abortos, reabsorciones fetales, detención del crecimiento con fetos nacidos muertos. Asimismo, los recién nacidos vivos muestran escaso crecimiento y desarrollo y otros signos de insuficiencia en yodo análogos a los descritos para el ganado vacuno en el apartado precedente y también algunos de los referidos en el apartado sobre **ADY** en humanos: pelo escaso y áspero, piel gruesa mixedematosa que le confiere un aspecto fofo, retraso en el crecimiento, languidez de movimientos, etc. La patología referida puede prevenirse, mejorar y hasta curarse por suplementación con yodo.

C. Équidos

La mayor parte de los signos y síntomas se asemejan a los anotados en los apartados precedentes referentes a humanos, rumiantes y ganado porcino, entre los que destacan el retraso del crecimiento, deformidades corporales, bocio, debilidad muscular que incapacita o cuando menos dificulta a los potros para mamar y hasta para mantenerse en pie; alteraciones reproductoras diversas, como ciclos estrales defectuosos, abortos y reabsorción fetal, prolongación del embarazo, partos distócicos; en los machos, merma de la libido, deterioro del semen, etc. Excelente resultados con suplementación yodada, tanto en la prevención como para la curación de la patología referida.

D. Aves

Las aves afectadas por la insuficiencia en yodo adolecen de alteraciones particulares, que conciernen tanto al plumaje como a la faceta reproductora de mayor repercusión económica, cual es la producción de huevos por las gallinas ponedoras. En lo referente al plumaje, señalar la pérdida del brillo y defectos en su muda. En cuanto al aspecto reproductor, puntualizar que en las gallinas se resiente la producción de huevos habidos, con menor tamaño de éstos y escaso peso de los embriones; en los machos, menor tamaño testicular, azoospermia y pobre crecimiento de la cresta, lo que significa no sólo una insuficiencia en la producción de gametos sino también una insuficiencia endocrina. Así pues, estos signos reveladores de los defectos en la esfera reproductora hay que relacionarlos con fallos hipotálamo-hipofisarios, por ende, fallos gonada-

les, y consecuentemente fallos de **gonadoliberina hipotalámica - hormonas gonadotropas (FSH, LH, LTH)** más el subsiguiente fallo de las hormonas femeninas (estróna, progesterona) y masculinas (testosterona). De otra parte, está demostrada la aparición de bocio en los pollos nacidos de gallinas sometidas a una dieta pobre en yodo. La suplementación con yodo es un buen remedio.

E. Deficiencia de yodo en otras especies animales

En cánidos (perros) y felinos domésticos (gatos), se detecta bocio, con mixedema, alopecia o pelo ralo con pérdida del brillo, retraso en el crecimiento, defectos en el desarrollo más pérdida de su viveza reaccional característica que se ve suplantada por marcada apatía. La aparición de la deficiencia en yodo en estos animales domésticos puede reflejar un paralelismo con la aparición de una deficiencia de yodo en humanos con los que conviven, ya que se nutren en la mayoría de los casos con agua y alimentos consumidos por sus propios amos. La suplementación con yodo obra excelentes resultados.

XVIII.— Suplementos de yodo

A. En humanos

Desde la década de los años **20** del siglo pasado, vienen recomendándose diversas medidas: la sal yodada como sal de mesa, la adición de yodatos y/o yoduros a los alimentos, la toma de aceite yodado por boca y/o la inyección de aceite yodado.

El uso habitual de la sal yodada, como sal de mesa, es una medida cómoda que está alcanzando creciente difusión, es la más aplicable y cómoda. Sus resultados son muy buenos, conforme se ha demostrado en zonas con bocio (cretinismo endémico). Sin embargo, como señalábamos en los aps. **I** y **XIV** en países muy avanzados como Alemania se comprobó **1995** una incidencia de bocio mucho mayor de la prevista, pese a que la población estudiada era consumidora de sal de mesa en un alto porcentaje.

En cuanto a los aceites yodados, la ventaja reside en que con una sola inyección de **1 ml**, que contiene casi **500 mg**, cada **3** años para los niños es suficiente. En personas adultas, pueden espaciarse las inyecciones hasta **4-5** años. Resultados muy buenos en zonas deprimidas con alta incidencia de bocio (cretinismo endémico), con la ventaja adicional de que en tales poblaciones garantiza un mejor control de la prevención. La ingestión de aceite yodado, método de más reciente administración, también parece eficaz.

XIX.— Bibliografía

Amma LL, Campos Barros A, Forrest D (2001). "Distinct tissue-specific roles for thyroid hormone receptors beta and alpha 1 in regulation of type 1 deiodinase expression". *Mol Endocrinol* **15**: 467-475.

Aust G, Steinert M, Boltze C, Kiessling S, Simchen C (2001). "GRO-alpha in normal and pathological thyroid tissues and its regulation in thyroid-derived cells". *J Endocrinol* **170** (3): 513-520.

- Bachurski C, Hu Yang G, Currier TA, Gronostajski RM, Hong D (2003). "Nuclear factor transcription factor 1 interactions modulate surfactant protein C transcription". *Molecular and Cellular Biology* **23**: 9014-9024.
- Barletta F, Dhawan P, Chriatkos S (2004). "Integration of hormone signaling in the regulation of human 25 (OH) D3-24 hydroxylase". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **286**: E598-E608.
- Bianco AC, Salvatore D, Berry MJ, Larsen PR (2002). "Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases". *Endocrinol Rev* **23**: 38-8
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Perticone F (2000). "Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients". *J Clin Endocrinol* **85**: 4701-4705.
- Broedel O, Fuxius S, Baumgärtner A (2003). "Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentration in regions of the rat brain". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E470-E480.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ (1999). "Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism". *N Engl J Med* **340**: 424-429
- Burmeister LA, Pachucki J, St.Germain DL (1997). "Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in rat cerebral cortex by both pre- and posttranslational mechanisms". *Endocrinology* **138**: 3359-3368.
- Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Diéguez C (2002). "Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin". *Eur J Endocrinol* **147**(1): 159-63.
- Castro E (2004). "Encefalopatía tiroidea. www.ceselmed.com
- Celi FS, Canettieri G, Centanni (2002). "Structural organization and chromosomal localization of the human type II deiodinase gene". *Eur J Endocrinol* **143**: 267-271.
- Cummings CW, et al (1998): *Thyroid Anatomy in Otolaryngology*. 3rd Edition. St. Louis, Mo: Mosby. 1998: 2445-2449.
- Di Lauro R (2003). "Molecular genetics of congenital Hypothyroidism". *Endocrine Abstracts* 3 S4 Published by BioScientifica.
- Di Palma T...Zannini M (2003). "The paired domain-containing factor Pax-8 and the homeodomain-containing factor TTF-I directly interact synergistically to activate transcription". *J Biol Chem* **276**: 3395-3402.
- Espósito C, Miccadei S, Saiardi A, Civitareale D (1998). "PAX 8 activates the enhancer of the human thyroperoxidase gene". *Biochem J* **331**: 37-40.
- Everson CA, Crowley WR (2004). "Reduction in circulating hormones induced by sustained sleep deprivation in rats". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **286**: E106-E170.
- Fanelli A, Grollman E, Wang D, Philp N J (2003). "MCT 1 and its accessory protein CD 147 are differentially regulated by TSH in rat thyroid cells". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E1223-E1229.
- Fekete C, Gereben B, Larsen R, Lechan RM (2004). "Lipopolysaccharide induces type 2 Iodothyronine deiodinase in the Mediobasal Hypothalamus. Implications for the Nonthyroidal Illness Syndrome". *Endocrinology* **145**: 1649-1655.
- De Felice, Ovitt C, Biffali E, et al (1998). "A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate". *Nature Genet* **19**: 395-399.
- Flamant F, Samarut J (2003). "Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice". *Trends Endocrinol Metab* **14**: 85-90.
- Fragner P, Lee SL, Aratan de Leon S (2001). "Differential regulation of the TRH gene promoter by triiodothyronine and dexamethasone in pancreatic islets". *J Endocrinol* **170** (1): 91-98.

Freitas FRS, Gouveia A (2003). "Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TRb-selective compound GC 1". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E1135-E1141.

Gandarias de JM,...Sabino, E, Casis L (1995), "Yodo (I)". *Monografía. Publicaciones Científicas de la Real Academia de Medicina del País Vasco*. BILBAO.

Gandarias de JM,...Sabino, E, Casis L (2003), "ZINC". *Monografía. Publicaciones Científicas de la Real Academia de Medicina del País Vasco*. BILBAO.

Gereben B, Bartha T...Larsen PR (1999). "Cloning and expression of the chicken type 2 thyronine 5'-deiodinase. *J Biol Chem* **14**: 13768-13776.

Gereben B, Salvatore D,...Larsen PR (2001). "The Human but not Rat, dio 2 Gene is stimulated by Thyroid Transcription factor -1 (TTF-1)". *Molecular Endocrinology* **15** (1): 112-124.

Gereben B, Kollar A, Jarney JW, Larsen PR (2002). "The mRNA structure has potent regulatory effects on type 2 deiodinase expression". *Mol Endocrinol* **16**: 1667- 1679

Hampel R, Kulberg I, Jesichow IU, Pichmann EO, Clausen V, Schmidt I (1995). *Medizin Klin* **90**: 324-329.

Hercbergs A, Mason J, Reddy C, Elson P (2004). "Lung cancer and thyroid hormones: Primary hypothyroidism in prognostically significant for survival". Paper presented in the *International symposium on Predictive Oncology and Intervention Strategies*. Nice (France), 7-10 february 2004.

Huang SA, Tu HM,... Larsen PR (2000). "Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas". *N Engl J Med* **343**: 185-189.

Kato Y et al. (2004). *Endocrinology*, **145**: 4430-4438.

Kuiper GG, Klootwijk, Visser TJ (2002). "Substitution of cysteine for a conserved alanine residue in the catalytic center of type II iodothyronine deiodinase alters interaction with reducing cofactor". *Endocrinology* **143**: 1190-1198.

Leonard DM, Stachelek SJ...Leonard JL (2002). "Cloning, expression, and functional characterization of the substrate binding subunit of rate type II iodothyronine 5'-deiodase". *J Biol Chem* **275**: 25194- 25201..

Miccadei S, De Leo R, Zammarchi E, Natali PG, Civitareale D (2002). "The synergistic activity of thyroid transcription factor I and Pax 8 relies on the promoter/enhancer interplay". *Mol Endocrinol* **16**: 837-846.

Moeller LC, Kimura S, Kusakabe T, Liao XH, Refetoff S (2003). Hypothyroidism in Thyroid Transcription Factor 1. Haploinsufficiency is caused by Reduced Expression on the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor". *Mol Endocrinol* **17**: 2295-2232.

Nguyen TT, Mol KA, Di Stefano JJ (2003). "Thyroid hormone production rates in rat liver and intestine in vivo: a novel graphic theory and experimental solution". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E171-E181.

Pezzi V,...Ando S (2001). "Effects of triiodothyronine on alternative splicing events in the coding region of cytochrome P450 aromatase in immature rat Sertoli cells. *J Endocrinol* **170**: 381-393.

Pijl et al. (2001). "Food choice in hyperthyroidism: Potential influence of the autonomic nervous system and brain serotonin precursor availability" *J Clin Metab Nutr* **66**: 5848-5863.

Plasqui G, Kester DM, Westerdorp KR (2003). "Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin". *Am J Physiol (Endocrinol Metaab)* **285**: E338-E343:

Postiglione MP, Parlato R,...Di Lauro (2002). "Role of the thyroid stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland". *Proc Natl Acad Sci USA*. **99**: 15642- 15647.

- Riiset al. (2003). "Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating levels" *J Clin Endocrinol Metab* **88** (2): 853-857.
- Ritchie JW, Shi YB Hayashi Y (2003). "A role for the thyroid hormone transporters in transcriptional regulation by thyroid hormone receptor". *Mol Endocrinol* **17**: 653-661.
- Santisteban P (2004). "Factores específicos del tiroides son claves en su función glandular". **XLIII** Congreso de la Sociedad de Endocrinología y Nutrición. Santiago de Compostela (España).
- Sheehan TE, Kumar PA, Hood DA (2004). "Tissue - specific regulation of cytochrome c by oxidase subunit expression by thyroid hormone". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **286**: E968-E974.
- Sheffield VC et al (2003). "Pendred Syndrome maps to chromosome 7q21-34 and it is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification". *Nat Genet (Letters)* **12**: 424
- Siffroi-Fernández S, Delom F, Nlend MC, Lanet J, Franc JL, Giraud A (2001). "Identification of thyroglobulin domain (s) involved in cell-surface binding and endocytosis". *J Endocrinol* **170** (1): 217-222.
- Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A. Valverde-R C (2004). Comparative kinetic characterization of rat thyroid iodotyrosine dehalogenase and iodothyronine deiodinase Type 1". *J Endocrinol* **18** **1**: 385-392.
- Steel-Perkins G,...Gronostajski RM (2003). "Essential role for NFI-C/CTF transcription -replication factor in tooth root development". *Mol Cell Biol* **23**: 1875-1084.
- van de Graaf SA, Ris-Stalpers C,...de Vijlder JJ (2001). "Up to date with human thyroglobulin". *J Endocrinol* **170** (2): 307-321.
- van der Putten HH, Friesema EC (2003). "Thyroid hormone transport by the rat fatty acid translocase". *Endocrinology* **144**: 1315--132.
- Williams GR (2000). "Cloning and characterization of two novel hormone beta isoforms". *Mol Cell Biol* **20**: 8329-8342.
- Yen PM (2001). "Physiological and molecular basis of thyroid hormone action". *Physiol Rev* **81**: 1097-1142.
- Yen PM, Feng X, Flamant F (2003). Effects of Hormonal Status and Thyroid Hormone Receptor isoforms on Hepatic Gene Expression Profiles in TR knockout Mice". *EMBO reports* **4**: 581-587.
- Yen PM y Jamison JL (2003). "Cellular Action of Thyroid Hormone". The Thyroid and its Diseases http://www.thyroidmanager.org/chapter_3-3d-text..htm.
- Zhang J, Lazar MA (2000). "The mechanism of action of two thyroid hormones". *Annu Rev Physiol* **62**: 439-466.

A. OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nolan LA, Thomas CK. A, Levy A (2004). "Pmissive effects of thyroid hormones on rat anterior pituitary mitotic activity". *J Endocrinol* **182**: 35-43.
- Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A. Valverde-R C (2004). Comparative kinetic characterization of rat thyroid iodotyrosine dehalogenase and iodothyronine deiodinase Type 1". *J Endocrinol* **18**: 385-392
- Voigt C, Holzapfel HP, Meyer S, Paschke R (2004). Increased expression of G-protein receptor kinase 3 and 4 hyperfunctioning thyroid nodules: *J Endocrinol* **182**: 173-182.