

## IV. LARINGE Y PATOLOGÍA CÉRVICO-FACIAL

## Capítulo 140

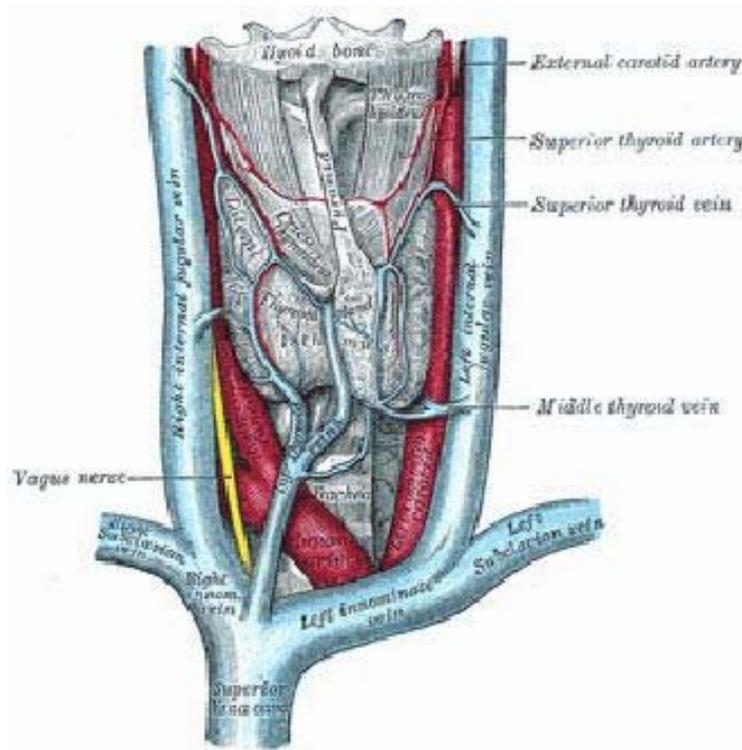
**FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES.**

María Fernanda Hernández Stegmann, Milton Rendón Villa, M. Mesa Marrero.

*Hospital de Viladecans. Barcelona*

**GLÁNDULA TIROIDES****Anatomía de la tiroides**

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello. Consta de dos lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe que están unidos entre sí por el istmo. El tiroides pesa unos 20 g en el adulto sano y surge, desde el punto de vista embriológico, de una proliferación del suelo de la faringe en la tercera semana. La formación desciende hasta alcanzar su situación definitiva, permaneciendo unida a su origen primitivo por el denominado conducto tirogloso. La parte distal de este conducto persiste en el adulto y puede crecer constituyendo el lóbulo piramidal. En ocasiones, alteraciones en el mecanismo de descenso embriológico pueden originar quistes tiroglosos o tejido tiroideo aberrante. Excepcionalmente el tiroides no desciende a su posición normal y puede quedar como glándula única en una situación anómala (tiroides lingual)<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Relaciones anatómicas de la glándula tiroides<sup>2</sup>.

La glándula tiroidea dispone de una rica vascularización, a partir de las dos arterias tiroideas superiores que nacen de las carótidas externas y de las dos arterias tiroideas inferiores procedentes de la subclavia.

El tiroides está inervado por los sistemas adrenérgico y colinérgico, con ramas procedentes, respectivamente, de los ganglios cervicales y del nervio vago. Esta inervación regula el sistema vasomotor y, a través de éste, la irrigación de la glándula. Una fina red de fibras adrenérgicas finaliza junto a las células tiroideas, con las que conecta a través de receptores específicos, demostrando una acción directa en la regulación de la función tiroidea.

Entre las relaciones anatómicas de la glándula merecen citarse las que se establecen con los nervios recurrentes y con las glándulas paratiroides, que el cirujano debe conocer con exactitud para evitar su lesión durante la cirugía tiroidea.

Desde el punto de vista microscópico, la glándula está constituida por folículos cerrados de tamaño variable (15-500  $\mu\text{m}$  de diámetro) revestidos de células epiteliales cilíndricas y conteniendo la sustancia coloide. El principal elemento del coloide es una glucoproteína, la *tiroglobulina*, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Cuando la secreción de hormonas ha entrado en los folículos, la sangre debe absorberla de nuevo a través del epitelio folicular para llevarla a la circulación sistémica. El flujo sanguíneo por minuto de la glándula equivale a 5 veces su peso. Junto a las células foliculares pueden identificarse otro tipo de células denominadas células C o parafoliculares, secretoras de calcitonina<sup>1</sup>.



Figura 2. Histología. Folículos tiroideos.

## HORMONAS METABÓLICAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son determinantes para el desarrollo tanto mental como somático del niño y para la actividad metabólica del adulto<sup>3</sup>.

Existen dos tipos de hormonas tiroideas activas biológicamente: la tiroxina (T4), que corresponde al 93% de hormona secretada por la glándula tiroidea, y la 3,5,3'-triyodotironina (T3). Ambas están compuestas por dos anillos bencénicos unidos por un puente de oxígeno, uno de los cuales tiene una cadena de alanina y otro un grupo fenilo. La diferencia entre ambas hormonas es que mientras T4 tiene 2 átomos de yodo en el anillo del grupo fenilo, la T3 tiene sólo uno<sup>3,4</sup>. Existe también otra forma denominada rT3 (3,3',5' triyodotironina inversa) que no posee actividad biológica.

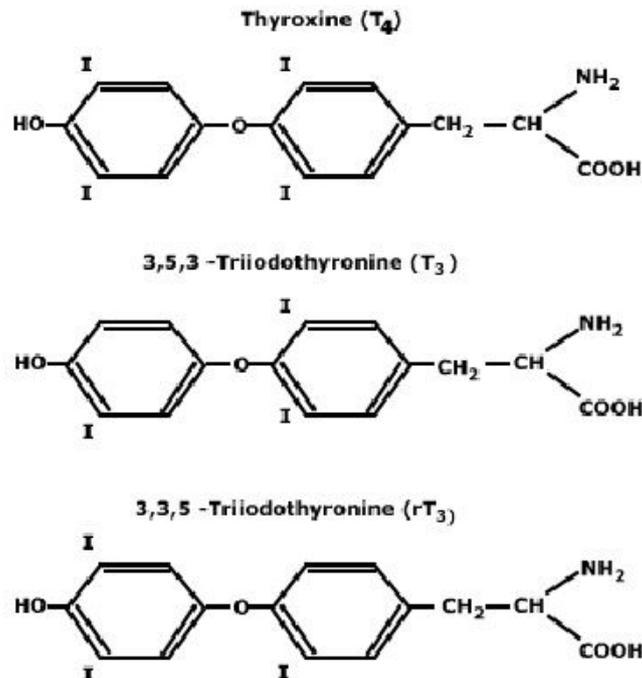


Figura 3. Estructuras de las hormonas tiroideas

## SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

### Metabolismo del yodo:

Para formar una cantidad normal de tiroxina se precisan al año unos 50 mg de yodo (ingerido en forma de yoduros), o sea, unos 150mg/día en adultos. La cantidad necesaria es mayor en embarazadas, unos 220 mg/día, y en niños varía con la edad. Si las cantidades ingeridas son crónicamente inferiores aparece bocio (aumento del tamaño de la glándula). Lo mismo ocurre al ingerir sustancias que interfieren en la absorción gastrointestinal del yodo o bien en su utilización por la glándula denominadas bociógenos. Para evitar el déficit de yodo se ha añadido yoduro sódico a la sal común.

Los yoduros ingeridos por vía oral se absorben desde el tubo digestivo hasta la sangre. La mayoría se excreta vía renal, pero, en condiciones normales, 1/5 parte es retirada por las células tiroideas para la síntesis de hormonas tiroideas. Para medir el déficit de yodo se puede medir la excreción urinaria del mismo, así, a menor excreción, mayor déficit.

Por otra parte, y en sentido inverso, también las hormonas tiroideas son metabolizadas hasta yoduros en diversos tejidos diana de las mismas. Este yoduro pasa a sangre y de nuevo es captado por la glándula tiroidea o excretado por orina.

Existe una pequeña cantidad de yodo (unos 10-20mg) que se pierde por las heces <sup>5</sup>.

Cuando la ingesta de yodo es inferior a los requerimientos aumenta la proporción que es captada y utilizada en la tiroidea frente a la que se elimina por la orina. Cuando la ingesta es superior a los requerimientos se elimina una proporción mayor por la orina.

El simportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ :

El primer paso en la formación de hormonas tiroideas consiste en el transporte de los yoduros desde la sangre hasta las células y folículos tiroideos. El transporte de yodo al interior de la célula se produce en contra de gradiente electroquímico y tiene lugar gracias a una proteína transmembrana localizada en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas denominada simportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS) <sup>6,7</sup>. Se produce por un proceso de transporte activo secundario, la energía es proporcionada por el transporte de  $\text{Na}^+$  hacia el exterior de la célula mediante la ATP-asa de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Este mecanismo es capaz de producir concentraciones intracelulares de  $\text{I}^-$  que son de 20-40 veces mayores que la concentración plasmática <sup>8</sup>. El principal regulador de la actividad del NIS es la hormona estimuladora del tiroides (TSH).

Otros iones tales como el perclorato y pectato son también transportados al interior de la glándula tiroidea por el mismo mecanismo actuando así como inhibidores competitivos del transporte de yodo <sup>3,7</sup>.

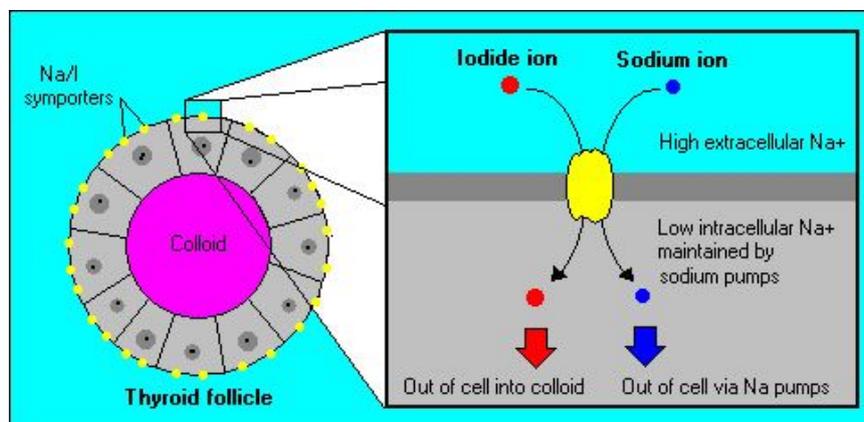


Figura 4. The Sodium-Iodide Symporter.

FORMACIÓN Y SECRECIÓN DE TIROGLOBULINA POR LAS CÉLULAS TIROIDEAS:

La tiroglobulina (TG) es una glucoproteína de gran peso molecular (660 kDa) compuesta por 2 subunidades idénticas unidas por enlaces no covalentes. Se encuentra mayoritariamente en el lumen de los folículos tiroideos <sup>9</sup>.

El retículo endoplasmático y el aparato de Golgi son los encargados de sintetizar y glicosilar la TG y secretarla hacia los folículos. Las moléculas de TG glicosilada se empaquetan en vesículas exocitóticas, saliendo así del aparato de Golgi al citoplasma celular. Estas vesículas se funden en la membrana apical que bordea el lumen folicular, liberando su contenido al mismo. Tanto la síntesis de TG como su exocitosis al lumen están bajo el control de la TSH <sup>4</sup>.

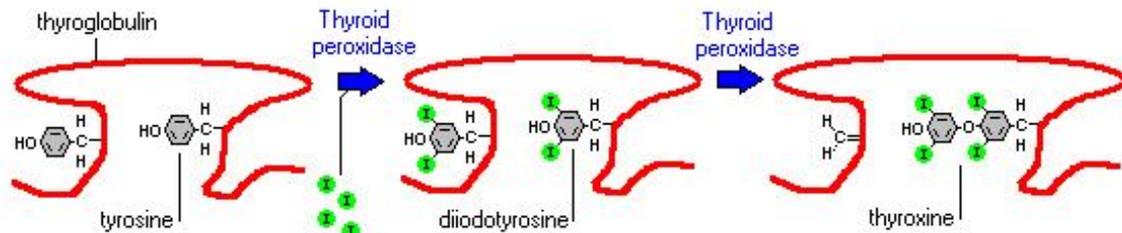
ORGANIFICACIÓN DE LA TIROGLOBULINA Y FORMACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS:

Cada molécula de TG contiene unos 110-120 residuos del aminoácido tirosina, que es el sustrato principal que se combina con el yodo en un proceso denominado *organificación* de la tiroglobulina para dar lugar a las hormonas tiroideas. Así pues, las hormonas tiroideas se forman dentro de la molécula de TG.

Para que los iones yoduro se puedan unir a la tirosina han de pasar a una forma oxidada del yodo. Este proceso de oxidación tiene lugar gracias a la enzima *peroxidasa* y su peróxido de hidrógeno acompañante necesario para la reacción. Esta enzima se encuentra en la membrana apical de la célula tiroidea, proporcionando así el yodo oxidado justo en el lugar donde la

molécula de TG abandona el aparato de Golgi. Esta *peroxidasa* cataliza la yodación de aproximadamente el 10% de los residuos de tirosina de la TG <sup>5</sup>.

En el proceso de síntesis hormonal, el primer producto es la monoyodotirosina (MIT). Ésta se une con un nuevo yodo en posición 5 para formar diyodotirosina (DIT). Las moléculas de DIT y MIT se unen entre sí mediante un proceso denominado *reacción de acoplamiento*.



**Figura 5.** Constructing Thyroid Hormones.

El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula de tiroxina (T4), que resulta de la unión de 2 moléculas de DIT, y que aún forma parte de la molécula de tiroglobulina. En otras ocasiones DIT se une a MIT para formar triyodotironina (T3). En condiciones normales una molécula de TG contiene unas 6 moléculas de MIT, 4 de DIT, 2 de T4 y 0.2 de T3. Sólo existen trazas de rT3 y otros componentes.

Si la concentración de yoduro es más baja, no se alcanza el grado de yodación de la TG necesario para la formación de T4, ya que se forman menos residuos de DIT que de MIT. En este caso se favorece la formación de T3, con lo que se forma una molécula más activa biológicamente. Este proceso se conoce como síntesis preferente de T3, y facilita la adaptación a situaciones de ingesta de yodo insuficiente <sup>4</sup>.

## **SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

La TG permite almacenar en los folículos una cantidad de hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades normales del organismo durante 2 o 3 meses. Para poder liberar T3 y T4, la TG ha de ser reabsorbida por la célula tiroidea. La TG entra al citoplasma mediante un proceso de macropinocitosis, pero sobre todo por *micropinocitosis*. La superficie apical de las células tiroideas emite extensiones en forma de pseudópodos que rodean pequeñas porciones de coloide, constituyendo *vesículas de pinocitosis*. Éstas se unen a lisosomas del citoplasma celular dando lugar a fagolisosomas. Los lisosomas contienen unas proteinasas, las catepsinas B, L y D, que permiten la proteólisis de la TG. La digestión de la TG deja T3 y T4 intactas, que pasan al torrente circulatorio, mientras que DIT y MIT son retenidas y desyodadas para ser recicladas dentro de la célula <sup>10</sup>.

La desyodación de DIT y MIT tiene lugar gracias a la acción de una enzima denominada *yodotirosina desyodasa* o *deshalogenasa*. La enzima que desyoda las yodotirosinas DIT y MIT es diferente de las enzimas que desyodan las yodotironinas T4 y T3. La mayoría de este yodo liberado es reutilizado por la glándula para formar nuevas hormonas tiroideas.

Respecto a la tiroxina, no toda la T4 liberada por hidrólisis sale a la sangre. Parte de T4 se convierte en T3 gracias a la acción de una *yodotironina desyodasa* que tiene la particularidad de ser estimulada por la TSH <sup>4</sup>.

En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por el tiroides corresponde a T4 y sólo el 7% es T3.

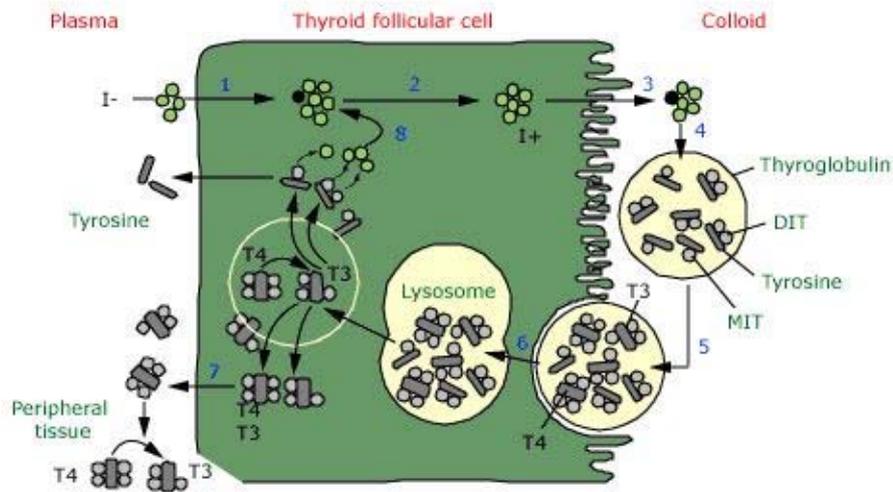


Figura 6. Síntesis y secreción de hormona tiroidea.

**TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Más del 99,95% de T4 y 99,5% de T3 están unidas a proteínas en sangre como son: la globulina fijadora de tiroxina (TBG), transtirretina (TTR, anteriormente llamada prealbúmina fijadora de tiroxina o TBPA), albúmina y lipoproteínas<sup>11,12</sup>. (Fig. 7). La vida media de la TTR es de 2 días, la de la TBG 5 días y la de la albúmina 13.

- T4: el 75% está unido a TBG, el 10% a TTR, el 12% a albúmina y el 3% a lipoproteínas. Aproximadamente el 0.02 % está libre en suero.
- T3: el 80% está unido a TBG, el 5% a TTR y el 15% a albúmina y lipoproteínas. Aproximadamente el 0.5 % está libre en suero.

La concentración de T4 y T3 libres es lo que determina la actividad biológica de estas hormonas y está controlada de manera muy precisa. Por ejemplo, cuando existe un aumento en la concentración de proteínas de unión en el plasma, la concentración de hormonas libres disminuye. Este descenso estimula la secreción de TSH hipofisaria que, a su vez incrementa la producción de hormonas libres.

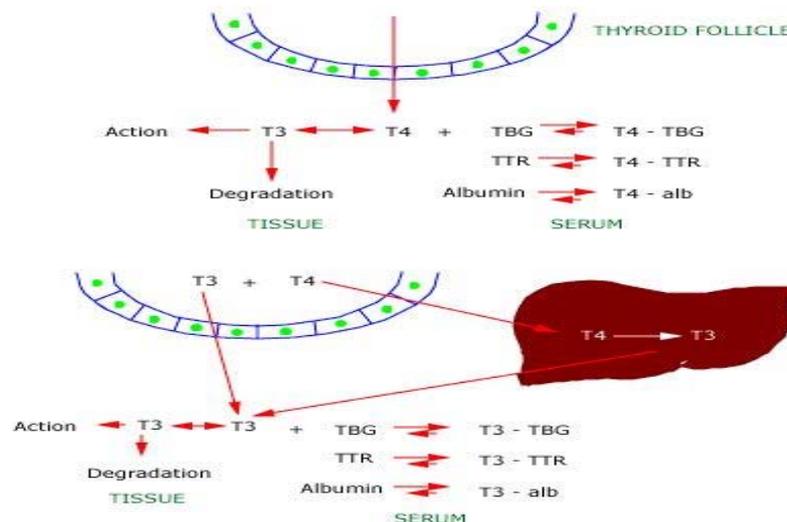


Figura 7. Formas de T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina) en sangre y pasos en la producción y degradación de T4<sup>13</sup>

## **METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

### **Tiroxina (T4):**

La producción de hormonas tiroideas se produce íntegramente en la glándula tiroidea y es de 100-130 nmoles/día<sup>14</sup>. La reserva extratiroidea de T4 es de 1000-1300 nmoles<sup>3</sup>, la mayoría extracelular.

La T4 se degrada un 10% al día. El 80% es desyodada, un 40% para formar T3 y el otro 40% para formar rT3. El 20% restante o bien se conjuga con glucurón y sulfato, o sufre desaminación o descarboxilación en la cadena de alanina formándose sus derivados acéticos y propiónicos respectivamente<sup>4,14</sup>.

La formación de glucuronoconjugados y sulfatoconjugados de T3 y T4 tiene lugar principalmente en el hígado y en el riñón. En el caso del hígado son excretados por la bilis al intestino, en donde son hidrolizados, volviendo a ser absorbidos como T4 y T3, o eliminados como tales conjugados por las heces (circulación enterohepática). Esta vía es relativamente poco importante en el ser humano<sup>4,15</sup>.

La vía más importante de metabolización de T4 y T3 es la desyodación en cascada de la molécula. La pérdida de un átomo de yodo en la posición 5' de T4 da lugar a la formación de T3, que es más activa biológicamente. Si la pérdida de yodo es en la posición 5 se forma rT3 (inactivación de la T4)<sup>4,14</sup>.

### **Triyodotironina (T3):**

Más del 80% de T3 se produce por desyodación extratiroidea de T4 y el resto se forma directamente por la tiroides<sup>14</sup>. La producción total de T3 es 45-60 nmoles/día. La reserva extratiroidea de T3 es de 75 nmoles, la mayoría intracelular. T3 se degrada mayoritariamente por desyodación a una velocidad mucho mayor que T4, un 75% al día<sup>3</sup>.

### **Triyodotironina reversa (rT3):**

La producción de rT3 es 45-60 nmoles/día, por desyodación extratiroidea de T4<sup>14</sup>. La rT3 se degrada por desyodación a una velocidad más rápidamente que T3.

### **Desyodación en cascada**

Tal y como hemos comentado, la *desyodación en cascada* supone la vía metabólica más importante de las hormonas tiroideas. La desyodación de T3 y T4 se produce en el hígado, riñones y muchos otros tejidos.

Existen diferencias entre la proporción T3/T4 en distintos tejidos. Una proporción muy alta de T3/T4 hay en hipófisis y córtex cerebral. Existen 3 tipos de desyodasas que mantienen el índice T3/T4 en los tejidos: DI, DII y DIII. Todas contienen el raro aminoácido selenocisteína, y el selenio es esencial para su actividad enzimática.

**DI:** se encuentra en hígado, riñones, tiroides e hipófisis. Desyoda en el siguiente orden: rT3>T4>T3. Es inhibida por propiltiouracilo (PTU sensible).

**DII:** está en cerebro, hipófisis, músculo, piel, placenta y grasa parda; también contribuye a la formación de T3. Desyoda T4>rT3. No inhibida por PTU<sup>3</sup>.

**DIII:** presente principalmente en cerebro, piel y placenta. Actúa sobre la posición 5 de T3 y T4, y es probable que sea la fuente principal de rT3 de sangre y tejidos<sup>8</sup>.

El 80% de T3, que es la hormona con mayor actividad biológica, se produce en tejidos extratiroideos gracias a las desyodinasas DI y DII, que están, respectivamente, en la membrana plasmática y en los enzimas microsomales<sup>16,17</sup>.

En sujetos normales, el 65% de T3 producida de forma extratiroidea se debe a DII y el resto a la DI. La proporción en la que contribuye DII es mayor en el hipotiroidismo y menor en el hipertiroidismo<sup>18</sup>.

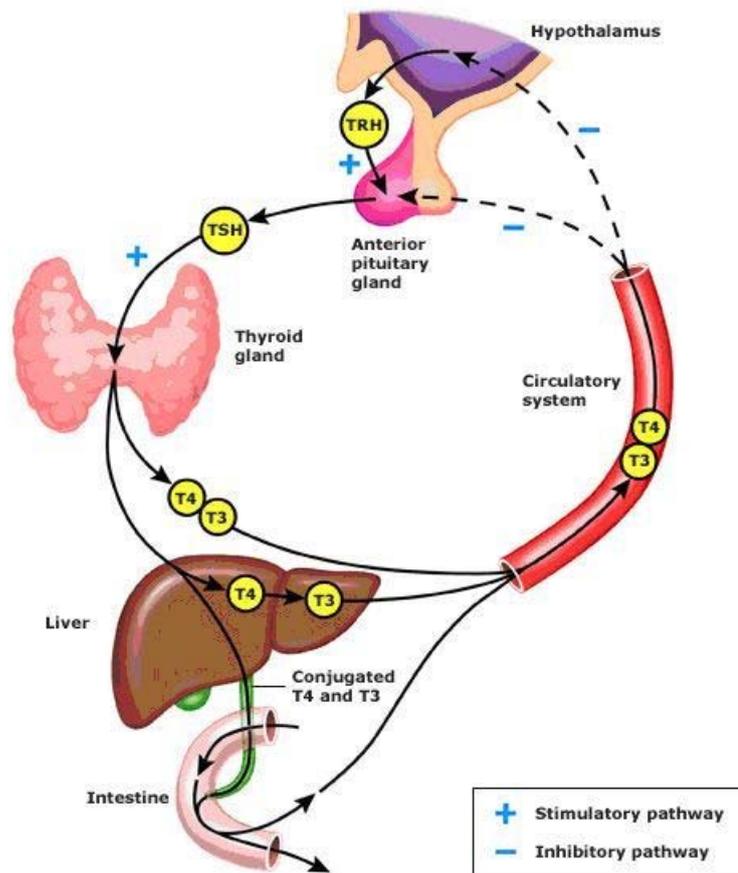
**REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA**

La existencia de una cantidad adecuada de hormona tiroidea en el organismo se regula a través del hipotálamo y de la adenohipófisis que controlan la secreción tiroidea. Estos mecanismos se explican a continuación:

La TSH, o *tirotropina*, es una hormona adenohipofisaria que aumenta la secreción de T3 y T4 por la glándula tiroidea. La TSH:

1. *Eleva la proteólisis de la tiroglobulina*, liberándose hormonas tiroideas a sangre.
2. *Incrementa la actividad de la bomba de yoduro*, que aumenta la captación de yoduro en las células glandulares y su concentración en el coloide.
3. *Intensifica la yodación de la tirosina* para formar hormonas tiroideas.
4. *Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas*.
5. *Eleva el número de células tiroideas*.

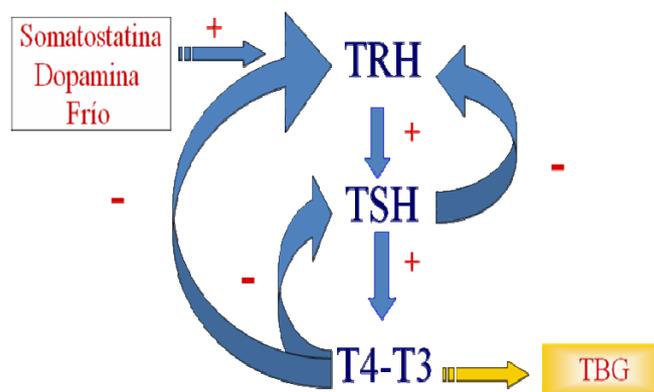
La secreción de TSH por la hipófisis está controlada por una hormona hipotalámica, la *hormona liberadora de tirotropina (TRH)*, transportada hasta la adenohipófisis por la circulación portal hipotálamo-hipofisaria<sup>5</sup>. (figura 8-1)



**Figura 8-1.** Regulación de la secreción de las hormonas tiroideas<sup>3</sup>.

Uno de los estímulos que más aumentan la secreción de TRH y, por consiguiente la de TSH, es la exposición al frío, en un control fisiológico de la temperatura por los centros hipotalámicos. Sustancias como la somatostatina o la dopamina también aumentan estimulan la cascada desde hipotálamo. Los estados de ansiedad disminuyen la secreción de TSH.

El aumento de hormona tiroidea en sangre reduce la secreción de TSH. Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1.75 veces del valor normal, la secreción de TSH disminuye prácticamente hasta desaparecer, por acción directa sobre la propia adenohipófisis. (figura 8-2).



**Figura 8-2.** Regulación de la secreción de las hormonas tiroideas

### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Las hormonas tiroideas ejercen su acción tras su introducción en el interior de la célula. En los últimos años han sido clonados e identificados dos tipos distintos de receptores nucleares de las hormonas tiroideas (TR<sub>a</sub> y TR<sub>b</sub>) codificados por genes localizados, respectivamente, en los cromosomas 17 y 3. La unión de la T<sub>3</sub> con estos receptores nucleares origina el complejo T<sub>3</sub>-TR, el cual, a su vez, funciona uniéndose a secuencias específicas de DNA o elementos de respuesta que se encuentran en las zonas reguladoras de genes que responden a las hormonas tiroideas. La T<sub>3</sub> controla la expresión de numerosos genes que a su vez regulan la síntesis de diversas proteínas. Además de este mecanismo central, las hormonas tiroideas poseen un efecto calorígeno y también un efecto primario sobre la membrana citoplasmática, regulando el flujo transcelular de sustratos y cationes.

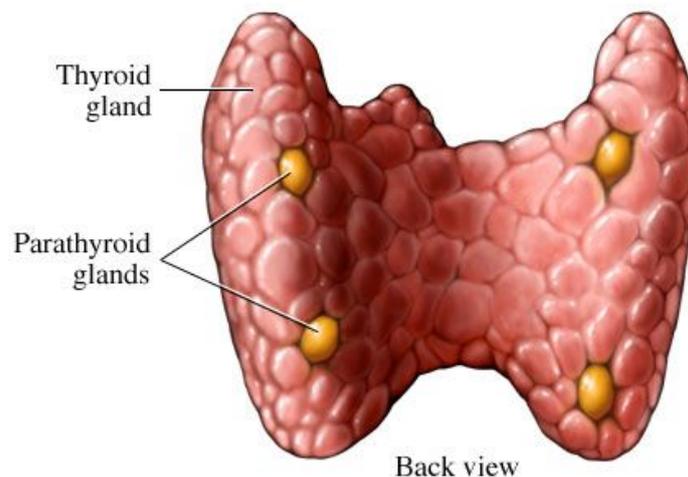
A través de los citados mecanismos de acción, de gran complejidad, las hormonas tiroideas activan el metabolismo energético, incrementando el consumo calórico, regulan el crecimiento y maduración de los tejidos y el recambio de prácticamente todos los sustratos, vitaminas y hormonas.

## GLÁNDULAS PARATIROIDES

### Anatomofisiología de las glándulas paratiroides

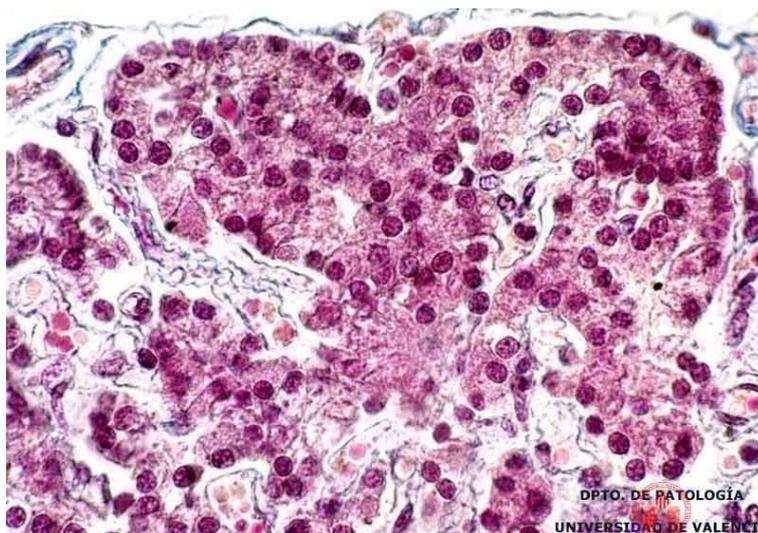
La principal función de las glándulas paratiroides es la secreción de PTH, hormona que, junto con el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (metabolito activo de la vitamina D) y la calcitonina, integran un complejo sistema endocrino que controla la homeostasis del calcio y del fósforo <sup>19</sup>.

Normalmente existen cuatro glándulas paratiroides, localizadas por detrás de la glándula tiroides, aunque el número es variable pudiendo existir más o menos. Su forma es elipsoide plana y su color marrón, con la edad son más amarillentas por un mayor contenido graso, que en los adultos no sobrepasa el 50% y en los ancianos puede llegar al 60-70% del peso glandular. Las glándulas paratiroides inferiores se originan en el endodermo de la tercera bolsa branquial y migran con el timo, lo que puede determinar una localización variable desde el ángulo de la mandíbula al mediastino anterior y, en ocasiones, tan bajo como el pericardio. Las paratiroides superiores derivan de la cuarta bolsa branquial, en íntima relación con el cuerpo último branquial, del que se separan al incorporarse éste al tiroides; se sitúan a nivel del istmo tiroideo, cerca de la intersección de la arteria tiroidea media con el nervio recurrente laríngeo. Pueden localizarse en la cápsula de la glándula tiroides o estar incluidas en el tejido tiroideo, pero siempre rodeadas de una cápsula de tejido conjuntivo por la que penetran en su interior elementos vasculares y nerviosos (figuras 9).



**Figura 9.** Localización de glándulas paratiroides

La glándula paratiroides contiene principalmente *células principales* que secretan la mayoría de PTH y un moderado número de células *oxifilas* cuya función no está clara; se cree que son *células principales* modificadas o que ya no secretan hormona (figura 10).



**Figura 10.** Histología glándula paratiroides

### **PARATHORMONA**

La hormona paratiroidea (PTH) representa un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso<sup>20</sup>. La hipersecreción de PTH causa una reabsorción rápida de sales de calcio en los huesos, produciendo *hipercalcemia* en el líquido extracelular; por el contrario, la hipofunción de las paratiroides da lugar a *hipocalcemia*.

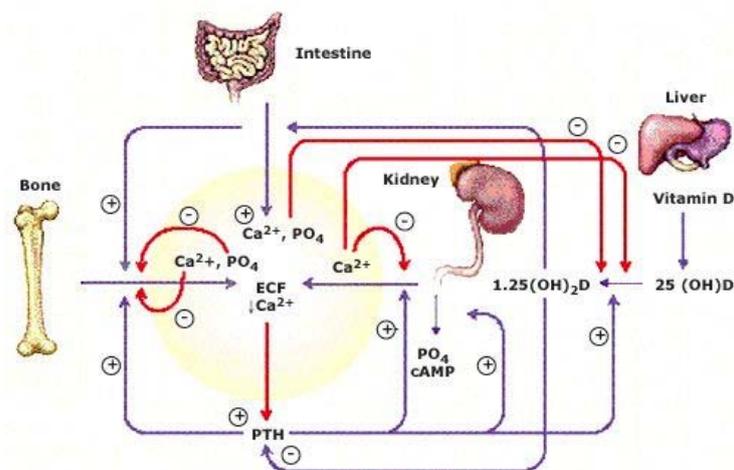
La forma activa de la PTH humana está constituida por una cadena polipeptídica de 84 aminoácidos que tiene una semivida de entre 2 a 4 min y un peso molecular de aproximadamente 9.300 kD con un residuo aminoterminal serina y carboxiterminal glutamina. La secuencia 1-34 es esencial en la actividad biológica de la hormona. El gen de la PTH humana ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 11, en la banda 11p15, junto a los genes que codifican la calcitonina, la catalasa y la b-globulina.

### **BIOSÍNTESIS DE LA PARATHORMONA**

La hormona es sintetizada en las células paratiroides, como un precursor polipeptídico de 115 aminoácidos en los ribosomas; recibe el nombre de prepro-PTH. La conversión de prepro-PTH a pro-PTH ocurre durante el transporte del polipéptido en la cisterna del retículo endoplásmico rugoso<sup>21</sup>. La escisión de otro hexapéptido permite la conversión en PTH madura a los 15 min. de haberse iniciado la síntesis de pro-PTH. En este punto, la PTH es "empaquetada" en vesículas y gránulos secretores para su depósito y conveniente liberación. En algunos de estos gránulos la hormona intacta sufre otra escisión por proteasas (catepsinas B y H) para generar fragmentos inactivos carboxiterminales que pueden ser liberados con la hormona intacta a la circulación. Ambos precursores (prepro-PTH y pro-PTH) no tienen actividad biológica valorable y no son detectados en la circulación.

## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PARATHORMONA

El principal regulador de la secreción de PTH es la concentración sérica del ion calcio. Las elevaciones séricas del  $\text{Ca}^{2+}$  suprimen la secreción de PTH, mientras que concentraciones bajas inducen su liberación máxima. Las características secretoras de las células paratiroides determinan una respuesta sigmoideal a la calcemia, siendo la respuesta secretora positiva más importante y efectiva cuando existe hipocalcemia, especialmente cuando el descenso del  $\text{Ca}^{2+}$  es brusco, lo que infiere una protección adicional contra esta situación. En cambio, la secreción de PTH, aunque desciende, no se suprime completamente cuando la calcemia es elevada<sup>19</sup>.



**Figura 11.** Efecto de la PTH en el metabolismo calcio-fósforo.

Las células paratiroides responden a cambios en el calcio ionizado extracelular gracias a un receptor sensible al calcio que pertenece a la familia de proteínas G y que existe también en las células de los túbulos renales, células C tiroideas, osteoclastos y placenta y que interviene en la regulación de algunos sistemas de "segundos mensajeros" que incluyen enzimas como la adenilciclase, fosfolipasa C y  $\text{A}_2$  y canales de iones. El efecto del magnesio sobre la secreción de PTH es complejo, las hipermagnesemias agudas inhiben la PTH, mientras que las hipomagnesemias agudas estimulan su secreción. Sin embargo, paradójicamente la hipomagnesemia crónica disminuye la secreción de PTH<sup>21</sup>. El  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  se comporta como un potente inhibidor de la transcripción génica de la PTH. El fósforo estimula la secreción de PTH porque induce un descenso del calcio ionizado.

## METABOLISMO DE LA PARATHORMONA

La PTH intacta sufre un catabolismo en las células paratiroides antes de ser liberada y posteriormente a su secreción es catabolizada en hígado y riñón. Ello ocasiona que la PTH circulante sea heterogénea, lo que dificulta su determinación. Los fragmentos aminoterminales con actividad biológica son degradados a nivel hepático y eliminados rápidamente de la circulación, los producidos en la célula paratiroidea también son degradados y al no ser segregados en cantidades significativas, apenas se detectan. La mayoría de los fragmentos circulantes corresponden a los mediorregionales y carboxiterminales derivados del metabolismo hepático, renal y óseo y tienen una semivida mayor que la PTH intacta, que se estima en 20-40 min en pacientes con función renal conservada. Se ha demostrado que existe un proceso de recaptación tubular de PTH que afecta sobre todo los fragmentos aminoterminales. En presencia

de hipercalcemia, la célula paratiroidea suprime prácticamente la secreción de PTH intacta, mientras que los fragmentos de PTH pueden continuar liberándose desde las glándulas<sup>19</sup>.

### **RECEPTORES DE LA PTH**

La PTH es, junto a la forma activa de la vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], la principal hormona reguladora de la homeostasis cálcica, controlando el flujo mineral en hueso, riñón e intestino. Estos efectos los lleva a cabo a través del receptor transmembrana PTH/PTHrP (proteína relacionada con la PTH) que pertenece a la familia de receptores ligados a proteínas G. El receptor PTH/PTHrP liga a ambos péptidos, PTH y PTHrP, con igual afinidad. Para mantener la homeostasis cálcica, la PTH actúa directamente sobre el riñón, el hueso e, indirectamente, a través del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, sobre el intestino. La PTHrP fue inicialmente estudiada en la génesis de la hipercalcemia tumoral, pero también estimula el receptor PTH/PTHrP en los condrocitos favoreciendo la diferenciación y elongación óseas, sobre todo en edad infantil.

#### **Acción sobre el riñón**

La PTH aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la de fosfato. Así mismo, aumenta la tasa de reabsorción de iones magnesio e hidrogeniones al tiempo que reduce la reabsorción de iones sodio, potasio y aminoácidos. La mayor absorción de calcio ocurre en la parte final de los *túbulos distales* y en la parte proximal de los *conductos colectores*, y con una contribución menor de las ramas ascendentes del asa de Henle<sup>22</sup>.

De no ser por el efecto de la PTH sobre los riñones para aumentar la reabsorción de calcio, la eliminación continua de este por la orina implicaría la desaparición del calcio óseo y del líquido extracelular<sup>22</sup>.

En situaciones de hipercalcemia crónica (p. ej. hiperparatiroidismo primario) puede predominar la hipercalcemia a pesar de la elevación de la PTH, lo que se explica porque la acción de la hormona sobre el túbulo distal sólo afecta al 10% del calcio que se reabsorbe en el mismo. Entre el 70-90% del calcio filtrado es reabsorbido por un proceso independiente de la PTH no saturable y ligado al transporte del sodio en el túbulo proximal y porción gruesa ascendente del asa de Henle<sup>19</sup>.

Otra de las acciones de la PTH en el túbulo proximal es la estimulación de la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, metabolito activo de la vitamina D. Este efecto es más tardío que el del transporte de calcio.

En el mecanismo de la fosfaturia inducida por la PTH está implicado el adenosinmonofosfato cíclico (AMPC). La PTH se liga a un receptor en la cara basal de la célula tubular, activando una subunidad catalítica (a través del AMPC) que fosforila proteínas de la membrana celular inhibiendo el transporte de sodio y fosfato hacia el interior celular. Mecanismos similares podrían estar implicados en otras acciones de la PTH como la inhibición de la reabsorción tubular proximal de bicarbonato, sodio y agua.

#### **Acción sobre el hueso**

La PTH estimula la reabsorción ósea incrementando la actividad y el número de osteoclastos. También estimula la formación de hueso nuevo, pero su efecto neto es aumentar la liberación de calcio y fosfato a la sangre.

Aunque el efecto principal se produce sobre los osteoclastos, la PTH actúa inicialmente sobre los osteoblastos y sus precursores, los que a su vez por efecto indirecto ponen en marcha una cascada de señales para el reclutamiento y activación de los osteoclastos. Sin embargo, la administración intermitente de PTH es capaz de aumentar la formación ósea, efecto en el que posiblemente intervienen factores del crecimiento liberados directamente por los osteoblastos o por los osteoclastos durante la reabsorción ósea osteoclástica. Se ha demostrado que la PTH es menos efectiva para promover la reabsorción ósea en ausencia de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

### **Acción sobre el intestino**

La PTH no actúa de forma directa sobre el intestino. Sin embargo, al estimular la síntesis renal de  $1,25$ -dihidroxitamina D, favorecería indirectamente la absorción intestinal de calcio y fósforo<sup>21</sup>.

## **CALCITONINA**

Es una hormona polipeptídica secretada por las células parafoliculares, también conocidas como células C o células claras, de la glándula tiroidea en respuesta a la hipercalcemia. Esta hormona se encarga de reducir los niveles de calcio y para ello inhibe la reabsorción osteoclástica. Estas células, que constituyen sólo alrededor del 0,1 % de la glándula tiroidea<sup>22</sup>, tienen un núcleo grande y claro, con numerosos gránulos finos de calcitonina, y predominan en la parte media interna de los lóbulos tiroideos. Su origen neuroendocrino está en la cresta neural y en su migración caudal, durante la embriogénesis<sup>19</sup>.

### **BIOSÍNTESIS, METABOLISMO Y FORMAS CIRCULANTES DE LA CALCITONINA**

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos, con un puente disulfuro 1-7 y un grupo amino en el aminoácido prolina carboxiterminal<sup>24</sup>. Su peso molecular es de 3,4 kD y para su actividad biológica requiere la secuencia total de aminoácidos, así como la integridad del puente disulfuro y el grupo prolinamida. La calcitonina se forma a partir de una preprocalcitonina con 141 aminoácidos de la que se escinde, por efecto de una peptidasa, otro péptido (procalcitonina) de 116 aminoácidos.

La biosíntesis de la calcitonina es compleja, localizándose su gen responsable en el cromosoma 11. Se conocen las secuencias polipeptídicas de la calcitonina de diferentes especies, entre ellas existen notables diferencias en cuanto a la potencia hipocalcemiante. A igualdad de peso, la calcitonina de salmón es 10 veces más potente que la humana y 100 más que la porcina. Una semivida circulante mayor (con menor degradación renal) y una mayor afinidad por los receptores podrían explicar esta característica<sup>19</sup>.

La semivida de la calcitonina es de unos 10 minutos, y su degradación se produce por vía renal, hepática y ósea principalmente. Existe un proceso de filtración, reabsorción tubular y degradación renales, con eliminación de cantidades muy pequeñas.

### **CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LA CALCITONINA**

La calcitonina es segregada en respuesta al aumento de la concentración plasmática de calcio. La disminución de este ión inhibe la secreción de calcitonina. Existe una correlación lineal entre calcemia y su secreción. La hipercalcemia o hipocalcemia agudas provocan una liberación o frenación rápida de la hormona, mientras que cuando estos estímulos son crónicos

los efectos son menos patentes. La PTH, el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , la secretina y las prostaglandinas no parecen modificar su secreción.

Algunas sustancias que estimulan la secreción de calcitonina son: magnesio (a dosis farmacológicas), agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, dopamina, estrógenos, colecistocinina, glucagón, secretina, gastrina (estímulo muy potente)<sup>25</sup>.

## ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA CALCITONINA

### Acciones sobre el hueso:

La calcitonina inhibe la reabsorción ósea disminuyendo el número y actividad de los osteoclastos. Actúa sobre los osteoclastos por dos vías: por un lado, causa la retracción y pérdida de los bordes rugosos de los osteoclastos, favoreciendo la separación de estas células de la superficie ósea; por otro lado, inhibe su producción de HCl y enzimas proteolíticas, mecanismo por el que los osteoclastos reabsorben el tejido óseo. La calcitonina inhibe la liberación de fosfatasa ácida y de carbónico anhidrasa II que intervienen en la osteólisis osteoclástica y también inhibe una tirosinasa que favorece la adhesión del osteoclasto a la matriz mineralizada. Aunque el complejo receptor involucrado en esta acción es mal conocido, se sabe que ambos, el AMPc y el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, son segundos mensajeros para estos efectos.

Cuando se administra calcitonina de manera prolongada, los osteoclastos pueden "escapar" de sus efectos ("fenómeno de escape"), debido a una pérdida del número y/o de la capacidad de afinidad de los receptores de la hormona. También se ha implicado en este fenómeno la aparición de osteoclastos no sensibles a la calcitonina, cuya existencia podría explicar la falta de respuesta hipocalcémica sostenida en situaciones de hipercalcemia tumoral tratada con calcitonina. En condiciones normales, la acción inhibitoria de la reabsorción ósea no se acompaña de cambios en el calcio sérico. Este efecto óseo es mayor cuando hay incremento del remodelado óseo (crecimiento, enfermedad de Paget, etc.) o si previamente ha habido estimulación con vitamina D o PTH, pero siempre sin provocar reducciones de la calcemia en adultos<sup>19</sup>.

### Acciones sobre el riñón:

La calcitonina aumenta la excreción urinaria de calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio y magnesio. Los efectos fosfatúricos tienen lugar en el túbulo proximal. Cuando la calcitonina es muy elevada, la excreción de calcio puede disminuir, probablemente en relación con la hipocalcemia transitoria que induce. Todas estas acciones renales son posiblemente sólo farmacológicas, pues para provocar un aumento significativo de la excreción de sodio se requiere una dosis de calcitonina 100 veces mayor que la necesaria para descender la calcemia.

La importancia fisiológica de la calcitonina se desconoce. La calcitonina sólo tiene un efecto débil en la concentración plasmática de calcio y ello se explica por dos razones:

En primer lugar, cualquier reducción de calcio causada por calcitonina lleva, en horas, a una poderosa estimulación de PTH, que supera el efecto de la primera. La superioridad del sistema de control de la PTH explicaría que, el carcinoma medular de tiroides, neoplasia de las células C que cursa con hipersecreción de calcitonina, no se asocia con hipocalcemia.

En segundo lugar, en el adulto, los ritmos diarios de resorción y depósito de calcio son bajos e incluso, aunque la calcitonina reduzca la velocidad de absorción, el efecto sobre la

concentración plasmática de calcio seguirá siendo escaso; no ocurriría lo mismo en los niños, donde el efecto de la calcitonina sería más llamativo<sup>22</sup>.

**Palabras clave: tiroides, paratiroides, anatomía, fisiología**

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Medicina interna Farreras-Rozman (14<sup>a</sup> edición). Editorial: Doyma. Vol II; 255:2323-4.
2. Henry Gray (1825–1861). *Anatomy of the Human Body*. 1918.  
<http://www.bartleby.com/107/272.html>
3. 2008 UpToDate. Thyroid hormone synthesis and physiology:  
<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=thyroid/16357>
4. JA.F. Tresguerres & Co. *Fisiología humana* 3<sup>o</sup> edición. Editorial: Mc Graw-Hill; 72:890-911
5. Guyton & Hall. *Tratado de fisiología médica* 11<sup>o</sup> edición . Editorial: Elsevier Saunders; 76:931-943
6. Spitzweg, C, Heufelder, AE, Morris,JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10:321
7. Orsolya Dohaín, Carla Portulano, Cécile Basquin, Andrea Reyna-Neyra, L. Mario Amzel, and Nancy Carrasco. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. *PNAS* , December 18, 2007, vol. 104 , no. 51: 20250–20255 [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0707207104](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0707207104)
8. William F. Ganong. *Fisiología médica* 20<sup>o</sup> edición. Editorial: Manual Moderno; 18:299-312
9. Arvan, P, Di Jeso, B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9<sup>TH</sup> ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 301:239
10. John T. Dunn, Ann D. Dunn. Update on Intrathyroidal Iodine Metabolism. *Thyroid*. May 2001, Vol. 11, No. 5: 407-414
11. Benvenga, S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p. 97.
12. Bartalena, L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11:47.
13. Adapted from Utiger, RD. The Thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. In: *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed, Felig, R, Baxter, JD, Frohman, LA (Eds), McGraw-Hill, 1995
14. Engler D, Buhnger AG. The desiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5:151
15. Sing-yung Wu, William L. Green, Wen-sheng Huang, Marguerite T. Hays, Inder J. Chopra. Alternate Pathways of Thyroid Hormone Metabolism *Thyroid*. August 1, 2005, 15(8): 943-958. doi:10.1089/thy.2005.15.943
16. Bianco, AC, Larsen, PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p. 109
17. Mone Zaidi, Baljit S. Moonga, and Etsuko Abe. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest*. 2002 December 15; 110(12): 1769–1771. doi: 0.1172/JCI200217425
18. Maia, AL, Kim, BW, Huang, SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005; 115:2524.
19. Medicina interna Farreras-Rozman (14<sup>a</sup> edición). Editorial: DOYMA. Vol II; 256:2367-2371

20. Murray, TM, Rao, LG, Divieti, P, Bringhurst, FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:78.
21. JA.F. Tresguerres & Co. Fisiología humana 3ª edición. Editorial: Mc Graw-Hill; 76:969-977
22. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica 11ª edición . Editorial: Elsevier Saunders;79:985-990
23. Reproduced with permission from: Brown, EM. Mechanisms underlying the regulation of parathyroid hormone secretion in vivo and in vitro. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:541. Copyright © 1993 Lippincott Williams & Wilkins
24. Mone Zaidi, Baljit S. Moonga, and Etsuko Abe. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest.* 2002 December 15; 110(12): 1769–1771. doi: 0.1172/JCI200217425.
25. William F. Ganong. Fisiología médica 20ª edición. Editorial: Manual Moderno; 21:366-368