

Biosíntesis de Hormonas Tiroideas

Por

Dr. Rafael A. Coto Chacón *

Hasta hace pocos años sólo se conocía como hormona tiroidea a la tiroxina, compuesto aislado en 1919 por Kendall y posteriormente identificado por Harrington en 1927-29. Recientemente en 1952, Gross y Pitt Rivers han identificado otro producto de la secreción tiroidea que se ha denominado triyodotironina.

Actualmente son cuatro los compuestos yodados secretados por el tiroides que pueden ser consideradas como hormonas tiroideas: tiroxina (3,5,3,5-tetrayodotironina); 3,5,3-thriyodotironina; 3,3,5-triyodotironina y las 3,3-diyodotironina.

Estos 4 compuestos y otros (las yodotirosinas) que son productos intermediarios en la síntesis de los primeros, se encuentran en el coloide tiroideo, formando parte de la TIROGLOBULINA. Esta tiene un peso molecular de 650.000 a 700.000 y se encuentra constituida en un 60% por yodotirosinas y un 30% por yodotironinas. La hidrólisis de esta gran molécula proteica permite la liberación y entrega de hormonas tiroideas a la circulación, proceso que se lleva a efecto mediante la acción de una enzima llamada proteasa. Cabe destacar que las yodotirosinas no pasan normalmente a la circulación pues rápidamente son deshalogenadas por una deyodasa, o sea, separadas en yodo y tirosina.

En la biosíntesis de hormonas tiroideas intervienen: un aminoácido llamado tirosina, el cual es suministrado a la glándula desde la circulación y acumulado en el coloide, el yodo y un sistema enzimático que actúa en las distintas etapas de este proceso. La utilización del yodo para la síntesis hormonal se verifica en la siguiente forma:

* Asistente Servicio de Cirugía B. Hospital Central C. C. S. S.

CAPTACION DEL YODO POR LA GLANDULA

Es un hecho evidente y conocido que el tiroides atrapa el yoduro circulante. Sin embargo, no se ha logrado esclarecer el mecanismo por el cual ésto se produce.

CONVERSION DEL YODURO EN YODO ORGANICO

Se pueden distinguir en ella tres etapas: a) Oxidación del yoduro a yodo libre la cual se efectúa mediante un sistema enzimático de tipo peroxidasa, a una velocidad similar a la que es captado el yoduro. b) oxidación de la tirosina, que consiste en la incorporación del yodo libre obtenido de la etapa anterior a la molécula de tirosina. Interviene en este momento otra enzima llamada yodinasa, que cataliza la reacción. El yodo puede ligarse a la tirosina en posición 3 o bien en posición 3 y 5, dando lugar respectivamente a 2 aminoácidos yodados, la monoyodotirosina y la diyodotirosina; c) Formación de las yodotironinas, las que se obtienen del acoplamiento de las yodotirosinas, perdiéndose una cadena lateral de alanina. Es así que, de la unión de 2 moléculas de monoyodotirosina se obtienen la diyodotironina. Cuando se acopla una molécula de monoyodotirosina a una de diyodotirosina se forma la triyodotironina. Por otra parte, la unión de 2 moléculas de diyodotirosina da lugar a la tetrayodotironina o tiroxina. La triyodotironina también puede obtenerse de la yodación de la diyodotironina y asimismo, la incorporación de un átomo de yodo a la triyodotironina permite la formación de tiroxina.

Todos estos fenómenos químicos se esquematizan en el cuadro N° 1.

SECRECION DE HORMONAS TIROIDEAS Y SISTEMA DE AUTOREGULACION

La entrega de estas hormonas a la circulación se verifica por medio de la hidrólisis de la TIROGLOBULINA, como se ha mencionado anteriormente. El epitelio folicular no permite, en condiciones normales, el paso de moléculas grandes hacia el exterior, lo que impide la salida de tiroglobulina, en cambio, deja libre tránsito a los compuestos de menor tamaño molecular. Cuando las circunstancias lo exigen, las células epiteliales secretan directamente a la circulación.

El proceso de secreción y entrega de hormonas tiroideas está bajo la tuición de la hormona tirotrófica hipofisaria (TSH) que tiene su origen en la adenohipófisis.

La tirotrófina tiene algunas acciones que conviene recordar: (a) estimulación tiroidea que se manifiesta por cambios anatómicos y funcionales de la glándula. Entre los primeros se observan aumento de las inclusiones celulares; crecimiento en la altura celular e incluso aumento del número de células si el estímulo es prolongado; aumento de la vascularización y del peso del órgano. Entre las modificaciones funcionales inducidas por la TSH destacan el aumento de la captación del yodo por la glándula, aumento de la producción de hormonas y de entrega a la circulación. Esto último se efectúa mediante la estimulación del sistema enzimático proteasa que hidroliza la TIROGLOBULINA.

(b) acciones sistémicas que se traducen en retención de agua, aumento de lípidos plasmáticos, de polinucleares circulantes y fragmentación de la estriación de las fibras musculares. Estos mismos hechos condiciones a nivel de las estructuras orbitarias la producción de exoftalmos. En este sentido cabe destacar la descripción reciente de una sustancia tiroestimulante, que no es la TSH, que se encuentre en los hipertiroideos y tiene un efecto determinante de exoftalmos mucho más notorio.

Bajo la estimulación de TSH, la glándula tiroides entrega hormonas a la circulación, las cuales a su vez tienen un efecto inhibitor sobre la producción de TSH a nivel hipofisiario y otro, también inhibitor, directo sobre la glándula tiroides en relación a su secreción hormonal. Este mecanismo tan simple y esquemático se ha complicado en los últimos tiempos, a raíz de una serie de observaciones experimentales que demuestran la influencia del sistema nervioso central sobre la función tiroidea. Se ha visto que lesiones o estímulos de algunas regiones hipotalámicas dan como resultado depresión o estimulación de la actividad tiroidea.

Estas modificaciones se han descrito en relación con la eminencia media, tallo, tracto supraóptico, núcleo paraventricular, núcleos amigdalinos, zona habenular y lóbulo neural.

SUSTANCIAS QUE INFLUYEN SOBRE LA ACTIVIDAD TIROIDEA

YODO. La carencia de este elemento impide que la glándula cumpla en forma adecuada con la demanda de hormona tiroidea del organismo. Este hecho lleva a la hiperplasia y formación de bocio.

El contenido total de yodo en el organismo alcanza a los 50 mgrs. de los cuales 10 a 15 se encuentran en el tiroides, único órgano en la especie humana capaz de acumular este elemento.

El suministro diario se obtiene de los alimentos y del agua a través de la absorción digestiva, que se efectúa especialmente a nivel del intestino delgado. Ingresa en forma de yoduros y dicha absorción está, en gran parte, condicionada por la solubilidad de estos compuestos una vez absorbidos los yoduros se diluyen en la sangre y en el líquido extracelular, en un espacio que corresponde aproximadamente a un 25% del peso corporal. Desde allí su destino es disputado esencialmente por dos órganos, las glándulas tiroideas y el riñón, los cuales, en condiciones normales tienen altos índices de depuración plasmática de yodo, 19 ml. por minuto y 33 ml. por minuto respectivamente. La glándula tiroidea, como hemos visto, capta una gran proporción del yoduro disponible el cual es transformado en yodo libre y enseguida convertido en yodo orgánico al ser incorporado a los aminoácidos con los cuales constituirá las hormonas tiroideas. Efectuado el proceso de biosíntesis hormonal, estas hormonas son entregadas a la circulación donde se unen a proteína. El yodo que circula en esta forma, se denomina yodo unido a proteína (PBI) y se le considera como representativo de las hormonas tiroideas circulantes.

El metabolismo periférico, tisular, de las hormonas tiroideas lleva a la liberación del yodo, el que en forma de yoduro se reincorpora a la circulación y puede ser reutilizado.

Existe entonces en el plasma yodo en dos formas: el unido a proteína (PBI) y aquél que se encuentra como yoduro. El PBI circula en cantidades que oscilan entre $3\frac{1}{2}$ a $7\frac{1}{2}$ microgramos por 100 ml. de plasma, en cambio el yoduro solo alcanza a 1 microgramo por 100 ml de plasma, cifras estas que se refieren al individuo normal. La glándula tiroidea, puede cumplir con su función sólo con un aporte diario externo de 80 microgramos pues obtiene el resto de la reutilización del yodo liberado por los procesos metabólicos periféricos de las hormonas tiroideas.

El exceso de yodo, siempre que no sea exagerado, no perturba la actividad tiroidea normal. La glándula hiperactiva puede ser frenada, por lo menos temporalmente, mediante la administración del yodo. El efecto del yodo en estas circunstancias podría deberse a que interfiere con la acción de la TSH. Otra posibilidad es la de impedir la salida de tiroxina hacia la sangre. El efecto inmediato es el mismo; pero su acción prolongada o utilización prolongada puede terminar en reparación de los síntomas.

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

Sustancias antitiroideas:

Esta denominación se aplica a todos los compuestos que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas. Se les ha llamado

también goitrógenos, en razón de que determinan la aparición de bocio consecutivo al aumento de TSH que resulta de la falta de frenación en su producción.

Estos compuestos actúan a diferentes niveles de la síntesis hormonal: tiocianato, perclorato y iones semejantes: difieren de otros agentes antitiroideos en que su acción es corregir por la administración de yodo. Se caracterizan por inhibir la captación de este elemento y, dada su amplia distribución en la naturaleza, pueden tener un papel de importancia en la génesis del bocio endémico.

2) Tiocarbamidas: incluyen una serie de compuestos, entre ellos la ticurea y tiouracilo. No afectan la captación del yodo, pero en cambio interfieren con la yodación de la tirosina pues reaccionan más rápidamente que el yodo con este aminoácido.

3) Aminobencenos (sulfonamidas): tienen un efecto antitiroideo no bien conocido. Es posible que su acción se manifieste sobre la conversión de diyodotirosina en tiroxina.

COMPARACION DE COMPUESTOS ANTITIROIDEOS COMUNMENTE USADOS

Compuesto	Dosis Inicial (mgs.)	Dosis Mantenimiento (mgs.)	Efectos Tóxicos > a %	Efectos Tóxicos < b
Propiltiouracilo	300—400	50—300	0.2	1.0
Methimazole	200—400	50—300	1.0	4.0
Methylthiouracil	15— 40	5— 20	0.2	3.0
Yodothiouracilo	300—600	50—300	?	?

a — Agranulocitosis

b — Rash cutáneos

Fueron incorporadas como arma terapéutica en 1943. Inicialmente se usó el tiouracilo, pero por sus efectos tóxicos fue reemplazado por el metil y luego por el propiltiouracilo. Otro compuesto de uso actual es el metimazol (1-metil-2 mercapto imidazol) o también tapazol. Estas drogas actúan a nivel de la glándula tiroidea impidiendo la unión del yodo con la tirosina, es decir, inhiben la síntesis de hormona tiroidea. El propultiouracilo viene en tabletas de 50 mgrs. El metimazol se conoce también como tapazol. Se expende en tabletas de 5 mgrs.

La dosis de partida es de 400 mgrs. (8 tabletas) para el propiltiouracilo o 40 mgrs. (8 tabletas) para el metimazol, repartidas en el día. Esta terapia puede mantenerse en la misma forma hasta la remisión de los síntomas para luego ir bajando gradualmente, de tableta en tableta cada 15 a 20 días. Los índices de mejoría son: la disminución de la sudoración, subida de peso, disminución de la nerviosidad, mejoría de las fuerzas y normalización del M. B. La taquicardia por el contrario, es un signo que se normaliza tardíamente. Muchas veces debe aumentarse la dosis señalada en enfermos especialmente rebeldes, habiendo llegar a dar hasta gramo diario de propiltiouracilo. (Servicio y Cátedra de Medicina Prof. Armas Cruz, Depto de Endocrinología, Chile).

El inconveniente principal de estas drogas antitiroideas está dado por la posibilidad de agranulocitosis. Eventualidad rara y que en dicho Servicio afortunadamente no se ha observado.

Tres factores parecen determinar la duración del período latente antes de que pueda demostrarse o descubrirse una disminución en la secreción de la hormona tiroidea:

- 1) La cantidad de hormona almacenada en la glándula.
- 2) La tasa o nivel de secreción de la glándula y
- 3) La extensión o magnitud en que la síntesis de la hormona es inhibida por las drogas antitiroideas. Las dosis de drogas antitiroideas usadas comúnmente en terapéutica rara vez producen inhibición completa de la síntesis de hormonas.

Los síntomas que se van aliviando durante el tratamiento siguen una secuencia tal, de suerte que ceden primero aquellas manifestaciones relacionadas con el aumento de la producción de calor, circulatorios y la actividad nerviosa exagerada, mientras que aquéllos causados por un hipertiroidismo más crónico tales como pérdida de peso y pérdida de la masa muscular, toman más tiempo para mejorar. Por último, están los cambios oculares.

Los compuestos antitiroideos tienen 4 aplicaciones principales en el tratamiento de hipertiroidismo:

- a) Terapéutica definitiva, con el objeto de inducir remisión prolongada o permanente.
 - b) Como método preoperatorio para tiroidectomía.
 - c) Como tratamiento de pacientes que reciben dosis de radioyodo y
 - d) Como terapéutica test en el diagnóstico del hipertiroidismo.
-

Un gran número de clínicos usan las drogas antitiroideas sin otro tratamiento para algunos o la mayoría de pacientes con hipertiroidismo. Se hace hincapié en que la dosis deben tomarse al levantarse, al mediodía y al acostarse. En la mayoría de los pacientes, la dosis inicial, no debe reducirse durante el tratamiento, a menos que se haya inducido hipotiroidismo, en cuyo caso se bajará a la mitad. Excepcionalmente deben hacerse reducciones mayores. La causa frecuente de falla en conseguir remisión permanente lo constituye las reducciones precoces y demasiado grandes.

Otra modalidad de usar los antitiroideos es mantener una dosis alta hasta la aparición de signos de hipotiroidismo, los cuales se atenúan agregando extractos de tiroides; pero sin disminuir la dosis de antitiroideos. Esto se mantiene durante un año y de esta forma, se evitaría las recidivas al suspender la terapéutica.

Las drogas antitiroideas producen una activa reducción del M. B., aproximadamente de un punto por día, o sea que este es de más 60, tardará 60 días en volver a lo normal. Una vez alcanzada esta situación, la dosis debe reducirse a la tercera o cuarta parte, y proseguirse con ella durante 6 meses a 1 año. Al cabo de este tiempo puede esperarse una duración definitiva — si se lograron hacerse desaparecer las causas más aparentes — hasta de un 80% de los casos.

El tratamiento con drogas antitiroideas debe ir acompañado de un suficiente aporte vitamínico. Ocasionalmente, se han observado buenos efectos con el agregado de reserpina, que contribuye a sedar a los enfermos y a disminuir la sudoración.

Las drogas antitiroideas tienen su principal indicación en enfermos hipertiroideos jóvenes. El tratamiento se mantiene más o menos un año y al suspenderlo, más o menos un 50% de los pacientes eutiroideos y otros precisan de nuevo tratamiento.

REACCIONES TOXICAS A DROGAS ANTITIROIDEAS

Agranulocitosis y manifestaciones de sensibilidad cutánea, tales como prurito, y aún dermatitis revera.

La agranulocitosis ha ocurrido en el 0.2% de pacientes tratados con propiltiouracilo o metimazol. Otras raras reacciones incluyen: fiebre, rinitis, conjuntivitis, artralgia, cefalea, edema, linfadenopatía, trastornos gastrointestinales (vómitos, diarreas, ictericia hepatocelular y periarteritis nodosa.

Las reacciones de sensibilidad, tipo enfermedad sérica ocurren durante las primeras 3 semanas. Agranulocitosis más a menudo aparece después de 4 a 8 semanas. Debe advertirse al paciente la necesidad de comunicar cualquier síntoma, especialmente dolor de garganta. La fiebre, dolor de garganta y malestar general, impone suspensión de la droga, si hay marcada neutropenia. Neutropenia moderada^a fiebre ligera, urticaria mínima desaparecen a pesar de continuar el tratamiento.

Y O D O

La yodoterapia sola se utiliza poco. Habitualmente se emplea asociada a las drogas antitiroideas o bien en la preparación preoperatoria. Como medicación exclusiva, resulta beneficiosa en hipertiroideos de intensidad moderada, en niños o adolescentes, con M. B. no mayor de más 30 y con poca sintomatología, y siempre que se les vigile cuidadosamente. Alcanza su máximo de acción en 10 a 14 días.

Es preferible no dar yodo antes del tratamiento con tiouracilo. Si ya se hubiera dado, es mejor entonces esperar 8 a 10 días antes de comenzar con las drogas antitiroideas. La medicación ya establecida debe continuar sin interrupción. Después de una semana, se agregan 5 gotas de solución Lugol 2 veces por día, con lo que se consigue sumar la acción de los dos mecanismos, e impedir, además en cierta medida, el efecto de la tirotrolina sobre el tiroides. Se prosigue con ambos durante todo el curso del tratamiento.

R A D I O Y O D O

Si bien se usó como medio terapéutico por primera vez en 1943, sólo se generalizó como rutina en 1948. Los fundamentos de esta terapia están basados en el hecho que el tiroides capta el radioyodo con la misma avidez con que capta el yodo metaloide. Las radiaciones beta del isótopo (Y131) de alto poder ionizante y escasa penetrabilidad, destruyen prácticamente la célula tiroidea y es por eso que luego de esta terapia vemos corrientemente desaparecer el bocio de los enfermos. La dosis, por supuesto, es distinta para cada enfermo y depende de varios factores: peso de la glándula, avidez por el yodo, vida media del isótopo.

Ella se expresa en mi miliouries y fluctúa entre 5 y 20 aproximadamente. La acción del radioyodo sobre el paciente se verifica en forma lenta y la remisión del cuadro demora de 1 a 3 meses. La posible acción cancerígena del radioyodo es otro aspecto que ha motivado grandes controversias.

Las indicaciones de tratamiento con radioyodo son:

- a) Enfermos mayores de 40 años.
- b) Hipertirodismos operados recidivantes.
- c) Hipertirodismo con exoftalmos acentuado.
- d) Otras circunstancias dadas por enfermos que por sus condiciones económicas o intelectuales o por el fracaso de las drogas antitiroideas deben aceptar el riesgo eventual de este tipo de terapia. Las ventajas del radioyodo como arma terapéutica son indudables. No requiere la cooperación inteligente del enfermo, ni constancia en los controles, como tampoco ser hospitalizado. Requiere sí equipo costoso y personal entrenado.

PREPARACION PARA LA CIRUGIA

Muchos cirujanos concuerdan en que la tirotoxicosis debe estar completamente controlada antes de efectuar la tiroidectomía subtotal. En este camino, se iniciará tratamiento con propiltiouracilo a dosis de 0.1 Gms (100 Mgrs.) cada 8 horas, que se da hasta que el paciente muestre signos de eutiroidismo, lo cual requiere de 1 a 3 meses.

En este momento se inicia tratamiento con yodo en la forma de solución Lugol, 5 a 10 gotas 3 veces al día y las dos medicaciones se administran unidas propiltiouracilo más Lugol) durante 1 a 3 semanas antes de la operación.

Las modificaciones que el tiouracilo acarrea sobre la glándula tiroides' hiperplasia, mayor vascularización triabilidad, son disminuidas por el yodo, facilitando el manejo operatorio de la glándula. Evidencia clínica del efecto del yodo, es dado por la firmeza a la palpación y disminución o desaparición de soplo o thrill.

Se puede usar también el yoduro de sodio 0.1 Gm. diario en jugo de frutas o en leche.

A las drogas antitiroideas conviene agregar las siguientes indicaciones: un preparado inyectable de complejo B, que aparte de su acción general, tiene efecto sobre la neutropoiesis. Régimen alimenticio que asegure aporte calórico adecuado al consumo exagerado del hipertiroideo: 3.500 a 5.000 calorías diarias, con abundantes hidratos de carbono y no menos de 1 gmo. de proteínas por Kgr., peso un buen aporte de calcio (no menos de 500 cc. de leche), hierro, vitaminas y aminoácidos esenciales. La actividad física del enfermo debe adecuarse a su estado.

Es útil administrar en el preoperatorio: sedantes, barbitúricos, bromuros, hidrato de cloral, largactil y o fenergan, de acuerdo con la experiencia y familiaridad del cirujano con estos medicamentos

Es útil elegir el día de la operación e incluso ocultarlo al paciente para evitar aprehensión y será escogido tomando en cuenta: apariencia general, frecuencia del pulso 110 o menos, M. B. debajo de más 30, aumento de peso y ausencia de complicaciones.

B I B L I O G R A F I A

MAIRA J. y JADRESIC A., Nociones sobre Fisiología de la Glándula Tiroides, Bol. Hosp. S. J. de Dios, Chile, Vol. 7, Págs. 383-386. 1960.

WERNER SIDNEY C., The Thyroid, α Hoebber-Harper Book, Pág. 609. 1955.

REBOLLEDO LARA M., Terapéutica Clínica. Pág. 751. México 1952.

AGUILAR ALFARO E., QUIPNCE J. M., AGUILAR BONILLA M., Tirotoxicosis, Rev. Méd. de Costa Rica. Págs. 115-116. 1946.

GOODMAN LOUIS S., GILMAN ALFRED, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, U.T.E.H.A. 2ª Edición. Tomo II. Págs 1729-1764. México 1962.
