

1
29.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"ESTUDIO BIBLIOGRAFICO DE HORMONAS
TIROIDEAS T₃ Y T₄ (ANALISIS, QUIMICO,
BIOLOGICO Y FISIOLÓGICO DE ESTAS
HORMONAS)"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLÓGICO
P R E S E N T A N :
ANA MARIA AGUILAR SANCHEZ
FELIPE PEREZ CORTES**

ASESOR: O.F.B. MARIA ESTHER REVUELTA MIRANDA.

26 27 28

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO.

1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA F.E.S.-CUAUTITLAN
P R E S E N T E

AT'N: Ing. Jaime de Anda Montañez
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S.-C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio Bibliográfico de Hormonas Tiroideas T₃ y T₄ (Análisis, Químico, Biológico y Fisiológico de estas Hormonas).

que presenta la pasante: Ana María Aguilar Sánchez,
con número de cuenta: 8140751-8 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 27 de febrero de 1998.

PRESIDENTE	Q.F.B. Maricela Noé Martínez	
VOCAL	Q.F. B. Ma. Esther Revuelta Miranda	
SECRETARIO	Q.F.B. Virginia Oliva Arellano	
RIMER SUPLENTE	M.V.Z. Jorge Torres Martínez	
SEGUNDO SUPLENTE	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
 ESTADOS UNIDOS DE
 MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
 Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA F.E.S.-CUAUTITLÁN
 P R E S E N T E

AT'N: Ing. Jaime de Anda Montañez
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la F.E.S.-C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio Bibliográfico de Hormonas Tiroideas T₃ y T₄ (Análisis, Químico, Biológico y Fisiológico de estas Hormonas).

que presenta el pasante: Felipe Pérez Cortés
 con número de cuenta: 8020123-4 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E.
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 27 de febrero de 1998

PRESIDENTE

Q.F.B. Maricela Noé Martínez

Maricela Noé

VOCAL

Q.F. B. Ma. Esther Revuelta Miranda

Esther Revuelta

SECRETARIO

Q.F.B. Virginia Oliva Arellano

Virginia Oliva

RIMER SUPLENTE

M.V.Z. Jorge Torres Martínez

Jorge Torres

SEGUNDO SUPLENTE

Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz

Martha Patricia

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos padres Tere y José Luz por sus desvelos, sacrificios, por su paciencia, por regalarme esa maravillosa familia, pero sobre todo por su gran y desinteresado amor.

A Felipe, mi querido esposo, por todo el apoyo que me ha brindado, por su gran amor, porque juntos hemos logrado mucho y porque sé, que lograremos más.

DEDICATORIAS

A mis padres Tere y Luz
A Felipe mi esposo. A mis
hermanos Isa y Juan, Noé, y
Bere, Vero y Salvador.
Y a mis queridos sobrinos:
Danielita, Carlitos y a mi Bebé.

A todos ellos con infinito amor porque son la razón por la que amo la vida.

Ana María Aguiñar S.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme cumplir un sueño al terminar esta carrera, así mismo agradezco a mis padres Guillermina Cortés y Jesús Pérez por la oportunidad que me brindaron para lograr culminar aquella meta que un día fue trazada y por darme la vida y sus cuidados.

Gracias a mi esposa por su apoyo y la confianza que siempre depositó en mi y que nunca menguó hasta ver culminada esta carrera, a esa esposa que con amor y paciencia me brindó siempre lo mejor. Le agradezco con mucho amor a Ana María Aguilar.

DEDICATORIAS

A mis padres Guillermina y Jesús y a mi esposa y cada uno de mis hermanos y familiares cercanos Agustina y Pedro, Raúl y Quina, Eugenia y Roberto, Angélica y Sergio, Luz María y Jesús.

A mis pequeños sobrinos: Pedro, Israel, Gadi, Vania, Daniel y Diana.

Y a todas aquellas personas que estimo y que han sido un factor importante en mi vida.

Felipe Pérez C.

Con especial cariño y admiración dedicamos este trabajo a la profesora María Esther Revuelta Miranda por todo el tiempo que generosamente nos ha dedicado, por tantas cosas que a su lado hemos aprendido y por todo el apoyo y cariñoso empeño que hizo posible la culminación del mismo.

Agradecemos infinitamente su comprensión y confianza que fueron fundamentales para que este trabajo llegara a buen término.

Gracias María Esther por brindarnos tu amistad que es tan valiosa y que nos hace pensar que por personas como tú, vale la pena vivir la vida.

Ana y Felipe

Agradecemos a cada uno de los miembros del honorable jurado asignado, por su tiempo y cooperación en la revisión de este trabajo.

Ana María Aguilar S. y Felipe Pérez C.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1.OBJETIVO.....	1
1.1. OBJETIVO GENERAL.....	1
1.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. HORMONAS TIROIDEAS.....	3
3.1. GENERALIDADES.....	3
3.2. NOMENCLATURA.....	8
3.2.1. Tiroxina.....	8
3.2.2. Triyodotironina.....	9
3.3. FÓRMULAS.....	10
3.3.1. Tiroxina.....	10
3.3.2. Triyodotironina.....	10
3.4. ESTRUCTURAS.....	11
3.4.1. Tiroxina.....	11
3.4.2. Triyodotironina.....	12
3.5. ANÁLOGOS DE HORMONAS TIROIDEAS	14

5. SÍNTESIS	32
5.1. GENERALIDADES.....	32
5.2. BIOSÍNTESIS.....	34
5.2.1. Necesidades de yodo para la formación de Tiroxina y Triyodotironina.	34
5.2.2. Destino de los yoduros ingeridos.....	35
5.2.3. Bomba de yoduros.....	35
5.2.4. Yodinación.....	37
5.2.5. Almacenamiento de tiroglobulinas.....	46
5.2.6. Hidrólisis de tiroglobulina y liberación de hormonas tiroideas.....	46
5.3. SÍNTESIS QUÍMICA.....	48
6. ANÁLISIS INSTRUMENTAL	57
6.1. CROMATOGRAFÍA.....	57
6.1.1. En papel o acetato de celulosa.....	58
6.1.2. En Capa Fina.....	60
6.1.3. En columna.....	62
6.1.4. Intercambio iónico.....	63
6.1.5. Filtración en gel.....	67
6.1.6. Líquida de alta resolución (HPLC).....	69
6.1.6.1. Tiroxina.....	69
6.1.6.2. Triyodotironina.....	70

6.2. POLAROGRAFIA.....	72
7. PRUEBAS FUNCIONALES PARA LA CAPTACIÓN DE YODO.....	80
7.1. CAPTACIÓN DE YODO.....	80
7.2. GAMMAGRAMA DE LA TIROIDES.....	82
7.3. YODO PROTEICO Y YODO UNIDO A PROTEÍNAS.....	82
7.4. YODO EXTRAIBLE CON BUTANOL.....	85
7.5. CAPTACIÓN DE TRIYODOTIRONINA POR ERITROCITOS O POR ESPONJA DE RESINA.....	87
7.6. FTI Y TIROXINA LIBRE.....	88
7.7. PRUEBAS INESPECIFICAS.....	91
7.7.1. Metabolismo Basal.....	91
7.7.2. Prueba del Reflejo del Tendon de Aquiles.....	92
7.7.3. Pruebas Bioquímicas.....	93
8. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS.....	95
9. BIODISPONIBILIDAD.....	96
9.1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.....	96
9.2. ABSORCIÓN.....	96
9.3. DISTRIBUCIÓN.....	97
9.4. EXCRECIÓN.....	99

10. ÓRGANOS BLANCO, ACCIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS.....	100
10 1. CÉLULA.....	101
10.1.1. Receptores Celulares.....	104
10.1.2. En Tejido.....	106
10.1.3. En otros procesos.....	111
11. ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES.....	116
11.1 HIPERTIROIDISMO.....	119
11.2. HIPOTIROIDISMO.....	121
11 3. TERAPIA.....	126
11.3.1. Hipertiroidismo.....	126
11.3.2. Hipotiroidismo.....	128
12. CONCLUSIONES.....	130
13. GLOSARIO.....	131
14. BIBLIOGRAFÍA.....	153

I. OBJETIVO

1.1. OBJETIVO GENERAL:

- Elaborar un compendio mediante la recopilación de información documental de la Química, Biología y Fisiología de las hormonas Tiroideas Triyodotironina y Tetrayodotironina, que sea de utilidad para los profesionales involucrados en el estudio del tema y personas interesadas en el mismo.

1.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Conocer las características Químicas y Fisiológicas de estas hormonas.
- Realizar un estudio de los procesos Químicos involucrados en la síntesis de las hormonas Tiroideas T_3 y T_4 in vivo e in vitro.
- Citar los métodos empleados en la separación, identificación y cuantificación de las hormonas Tiroideas.
- Describir los efectos de T_3 y T_4 en órganos blanco, células con receptores específicos y organelos que son estimulados por ellas, así como su distribución en el organismo y eliminación.
- Citar las manifestaciones fisiológicas provocadas por deficiencia o exceso de estas hormonas en circulación, así como la terapia adecuada para cada caso.

2. INTRODUCCIÓN

Los seres vivos, entre ellos las personas, se empeñan en no morir. Parte del esfuerzo y trabajo que permite conservar la vida es consciente, pero por fortuna una parte mucho mayor se lleva a cabo en forma autónoma bajo las órdenes de dos grandes sistemas de comunicación del organismo: el nervioso y el endócrino. En cualquier organismo pluricelular formado de grupos asociados de células muy diferenciadas, existen sistemas de señales y mecanismos de transmisión de mensajes de una parte del organismo, a otra. Los tejidos nerviosos del organismo, el "voluntario" y el autónomo, son como un complicado sistema telegráfico, con alambres que unen el punto donde inicia el mensaje y el lugar donde actuará este mensaje al ser recibido. El complejo endócrino es un sistema de comunicaciones inalámbricas; en él los mensajes son llevados por la corriente sanguínea bajo forma de sustancias químicas muy especializadas que actúan sobre células que evolucionaron de manera de poder recibir órdenes hormonales y actuar en consecuencia. (60)

La glándula tiroidea no es esencial para la vida pero en su ausencia se es muy sensible al frío, hay lentitud mental y física, y en los niños, retraso mental y enanismo. Por el contrario, el exceso de secreción tiroidea conduce a desgaste corporal, nerviosismo, taquicardia, temblores y exceso de producción de calor. (22)

Debido a lo anterior es indispensable conocer las propiedades, físicas, químicas y fisiológicas de estas hormonas, y la forma en que el organismo utiliza el yodo para fabricarlas; así como el papel de estas hormonas en la economía vital del cuerpo, para la detección (diagnóstico) de las enfermedades de esta glándula y de este modo ofrecer un tratamiento adecuado que redunde en la pronta recuperación del paciente. (60)

3. HORMONAS TIROIDEAS

3.1. GENERALIDADES

- El sistema endócrino comprende un conjunto de *glándulas de secreción interna* cuyos productos, las hormonas, se vierten en la sangre para actuar sobre diversas células de los tejidos que les sirven de blanco y desempeñan un *papel importante en la regulación* de distintas funciones del organismo, crecimiento y desarrollo de diversos órganos, sobre todo de los procesos metabólicos que rigen la homeóstasis. (38)
- La tiroides es considerada una glándula de secreción interna o endocrina, carece de conductos excretores y por ello vierte su producto específico (hormonas) directamente a la sangre; todos los vertebrados la poseen (desde peces hasta mamíferos) (16, 22). está localizada en la parte inferior del cuello anterior respecto de la tráquea y entre los musculos esternocleidomastoideos, se encuentra cubierta por musculos infraioideos, fascia cervical y la piel. (22, 46, 49, 51, 57, 65)
- Esta glándula consta de dos lóbulos simétricos que están adheridos a los lados de la tráquea a la altura de la laringe; entre ellos se ubica una porción a nivel de la línea media denominada istmo, es por eso que se le asemeja con una mariposa o “H” y es de color café rojizo. En ocasiones existe un lóbulo piramidal que se origina en el istmo, enfrente de la laringe (36, 65). Esta porción de tiroides es el remanente del conducto tirogloso y se encuentra localizado en posición superior con respecto al istmo tiroideo. (36)

- El órgano está envuelto en una cápsula fibrosa y se une a la tráquea por tejido conectivo laxo.

(36,51)

- La glándula envuelve herméticamente las superficies anterior y lateral de la tráquea y laringe, y el istmo cruza la tráquea justamente por debajo del cartilago circoide (5, 22, 41). La glándula tiroides está compuesta por dos tipos de células, foliculares y parafoliculares, las células foliculares están dispuestas en forma esférica en una capa única; poseen un extremo apical que se dirige hacia el centro del folículo y un extremo basal que enfrenta al intersticio, el cual contiene el aporte sanguíneo y las células parafoliculares. (36) La tiroides normal está compuesta de numerosos folículos, cada uno de los cuales consiste en una capa de células epiteliales que rodean una cavidad central lleno de coloide. La tiroglobulina, glucoproteína con un peso molecular aproximado de 660,000 D representa el principal componente del coloide. Proteína que contiene aproximadamente 114 residuos tirosilo, mismos que son yodados y convertidos a MIT y DIT y estos a su vez acoplan para dar T_3 y T_4 . (7)

- En los mamíferos la tiroides se origina en una evaginación del suelo de la faringe, persistiendo algunas veces un conducto tirogloso que marca el camino de la tiroides desde la lengua hasta el cuello del adulto. (22).

- En un humano adulto el rango de variación de peso reportado oscila entre 20 y 30g, y es la glándula endocrina más grande del cuerpo. (27, 65)

- Está bien vascularizada y tiene una de las fases más altas de flujo sanguíneo por gramo de tejido entre los órganos del cuerpo. Las venas tiroideas drenan en la yugular interna. (27)
- Histológicamente la tiroides contiene diminutas vesículas cerradas llamadas folículos, considerados la unidad funcional, miden aproximadamente 100- 300 μm de diámetro y están revestidas por células epiteliales. La pared de cada folículo consta de células tiroideas las cuales son cuboides y más altas a medida que aumenta su actividad metabólica y planas cuando son inactivas. (21)
- Los folículos pequeños presentan vacuolas dentro de un coloide poco abundante, los cuales están limitados por un epitelio cilíndrico característico de una gran actividad glandular; el interior del folículo se encuentra lleno de coloide; que es un material proteico que contiene principalmente Tiroglobulina. Alrededor de las células foliculares se encuentran las llamadas parafoliculares o células "C" (de origen neuroectodérmico), que producen tirocalcitonina (hormona que provoca el depósito de calcio en los huesos). (9, 27, 41, 46, 65)
- Las células foliculares producen las hormonas **TRIYODOTIRONINA Y TETRAYODOTIRONINA.**
- Ambas hormonas derivan del aminoácido Tirosina. Estas hormonas regulan las funciones más importantes de la glándula tiroides, tales como: (22, 46)

- 1.- Regular el metabolismo basal
 - 2.- Estimular el consumo de oxígeno de la mayoría de las células del organismo.
 - 3.- Estimular el crecimiento y maduración normal.
- Para que esta glándula active los mecanismos moleculares que generen la biosíntesis de estas hormonas requiere: una hormona llamada TSH (hormona estimulante de la tiroides), la cual se produce en adenohipófisis, y para que adenohipófisis produzca TSH, debe ser estimulado por un factor liberador hipotalámico llamado TRH (hormona estimulante de tiotropina) (46). Es decir la actividad tiroidea está regulada hormonalmente por la hipófisis anterior a través de la hormona TSH; la cual es drenada y transportada por sangre hasta los receptores de membrana de la célula folicular para provocar la respuesta tiroidea. (22)
 - TSH es el principal regulador de la función tiroidea. El control a nivel de sistema nervioso central se ejerce por vía de la neurohormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH), la cual se une a receptores superficiales celulares específicos (receptores proteicos de membrana), sobre los tirotrofos hipofisarios para estimular la síntesis y secreción de TSH. (17)
 - La hormona estimulante de la tiroides es una glucoproteína que consta de dos subunidades α y β , con la especificidad biológica de la subunidad β , posee una vida media de 60 minutos y es degradada en su mayor parte por el riñón y en menor

proporción por el hígado (31, 36). Tiene un peso molecular de 28,300 D, contiene 211 residuos de aminoácidos, más hexosas, hexosaminas y ác. siálico (7, 22, 41, 46, 57).

- Esta hormona aumenta la producción de T₃ (Triyodotironina) y T₄ (Tetrayodotironina o Tiroxina), a nivel de la glándula tiroides, las que ejercen retroalimentación negativa a nivel de los tirotrofos hipofisarios.

- T₃ y T₄ ejercen control negativo y positivo sobre la secreción de TSH. Si T₃ y T₄ disminuyen en plasma, se ejerce sobre la adenohipófisis un control positivo para aumentar la secreción de TSH, y posteriormente aumentan los niveles de T₃ y T₄ circulantes. La adenohipófisis contiene una *5-desyodasa* inusualmente activa que convierte T₃ y T₄ de tal forma que T₃ y T₄ actúan como inhibidores retroalimentarios importantes en la secreción de TSH (5, 9, 17, 22). A su vez el factor hipotalámico TRH estimula la secreción de TSH (53).

- La hormona TRH es drenada a adenohipófisis por la circulación portal-hipotálamo-adenohipofisiaria, se degrada fácilmente en sangre (36) y su función es liberar la regulación de TSH, se fija a receptores específicos de membrana y activan a la enzima *adenilato ciclasa* (48).

- Un efecto inhibitorio de la hormona tiroidea es la reducción de los receptores a la TRH en la adenohipófisis, lo que provoca una disminución de la efectividad biológica de una concentración dada de TRH (6, 9).

- Las cuantificaciones de TSH, T₃ y T₄ en plasma proveen las bases para realizar un diagnóstico preciso de muchas enfermedades tiroideas (2).

3.2. NOMENCLATURA

3.2.1. Tiroxina (47, 62).

La tiroxina como aminoácido libre recibe el nombre de:

- 3,3',5,5'-Tetrayodotironina (13, 47, 62).
- 3[-4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]-alanina (13, 47, 62).

La Tiroxina se encuentra también como sal sódica y entonces recibe los siguientes nombres (13, 47, 62):

- L-3,3',5,5'-Tetrayodotironina, sal de sodio pentahidratada.
- β-(3,5-diyodo-4-hidroxifenoxil-3,5-diyodofenil)-alanina, sal de sodio pentahidratada.
- D-Tirosina,O-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodo-sal monosódica hidratada.
- L-Tirosina,O-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodo- sal monosódica hidratada.

También existe como sal de sodio anhídra.

Si la tiroxina se encuentra como isómero óptico, recibe el nombre de:

- Dextrotiroxina sódica (Dextrógira; desvía la luz polarizada a la derecha) (13, 62).
- Levotiroxina sódica (Levógira; desvía la luz polarizada a la izquierda) (13, 62).

3.2.2. Triyodotironina (62).

La Triyodotironina como aminoácido libre recibe el nombre de:

- 3,5,3'-Triyodotironina (13, 62).
- β -4-(4--hidroxi-3-yodofenoxi)-3,5-diyodofenilalanina (13, 62)
- 4-(3-yodo-4-hidroxifenoxi)-3,5-diyodofenilalanina (13, 62).
- Liotironina (13, 62).
- Triotirona (13, 62).

La Triyodotironina se encuentra también como sal de sodio y entonces recibe los siguientes nombres:

- Liotironina sódica (13, 62).
- L-Triyodo Tironina Sodica. (13, 62)
- Triotirona (13, 62).

La Triyodotironina también puede desviar la luz polarizada:

- L-Triyodotironina (cuando desvía la luz polarizada a la izquierda) (13, 62).
- D-Triyodotironina (cuando desvía la luz polarizada a la derecha); la D-Tiroxina posee solamente el 7% de la actividad del L-isómero (13, 62).

3.3. FÓRMULAS

3.3.1. Tiroxina

Tabla No. 1 Fórmula Condensada de Tiroxina. (13, 62)

NOMBRE	FORMULA CONDENSADA	PM
Tiroxina sal de sodio pentahidratada	$C_{15}H_{10}I_4 N Na O_4 \cdot 5 H_2O$	888.96
Tiroxina sal de sodio anhidra	$C_{15}H_{10}I_4 N Na OH$	751.57
Tiroxina	$C_{15}H_{11}I_4 NO_4$	776.93

3.3.2. Triyodotironina

Tabla No 2 Fórmula Condensada de Triyodotironina. (13, 62)

NOMBRE	FORMULA CONDENSADA	PM
Triyodotironina sal de sodio	$C_{15}H_{11}I_3 N Na O_4 \cdot 5 H_2O$	762.64
Triyodotironina sal de sodio anhidra	$C_{15}H_{11}I_3 N Na OH$	625.67
Liotironina	$C_{15}H_{12}I_3 NO_4$	650.66

3.4. ESTRUCTURAS

3.4.1. Tiroxina

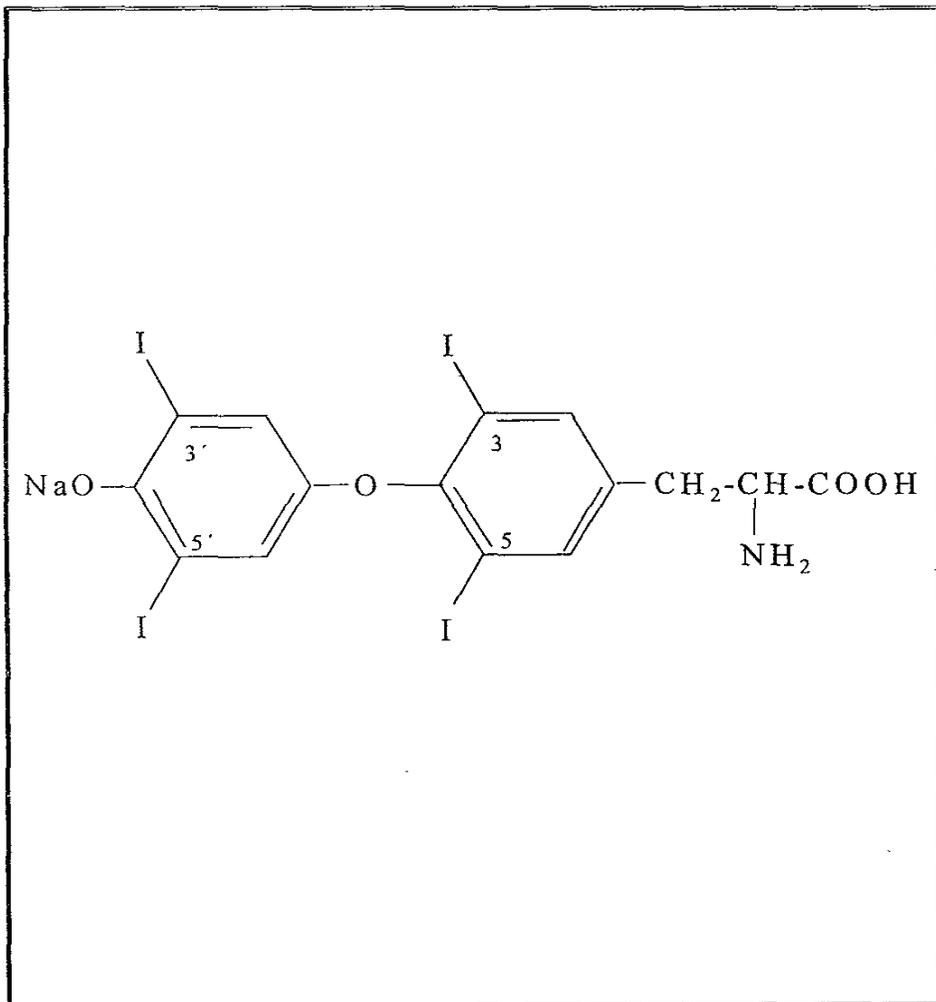


Figura No 1 Fórmula estructural de Tiroxina. (7, 22)

3.4.2. Triyodotironina

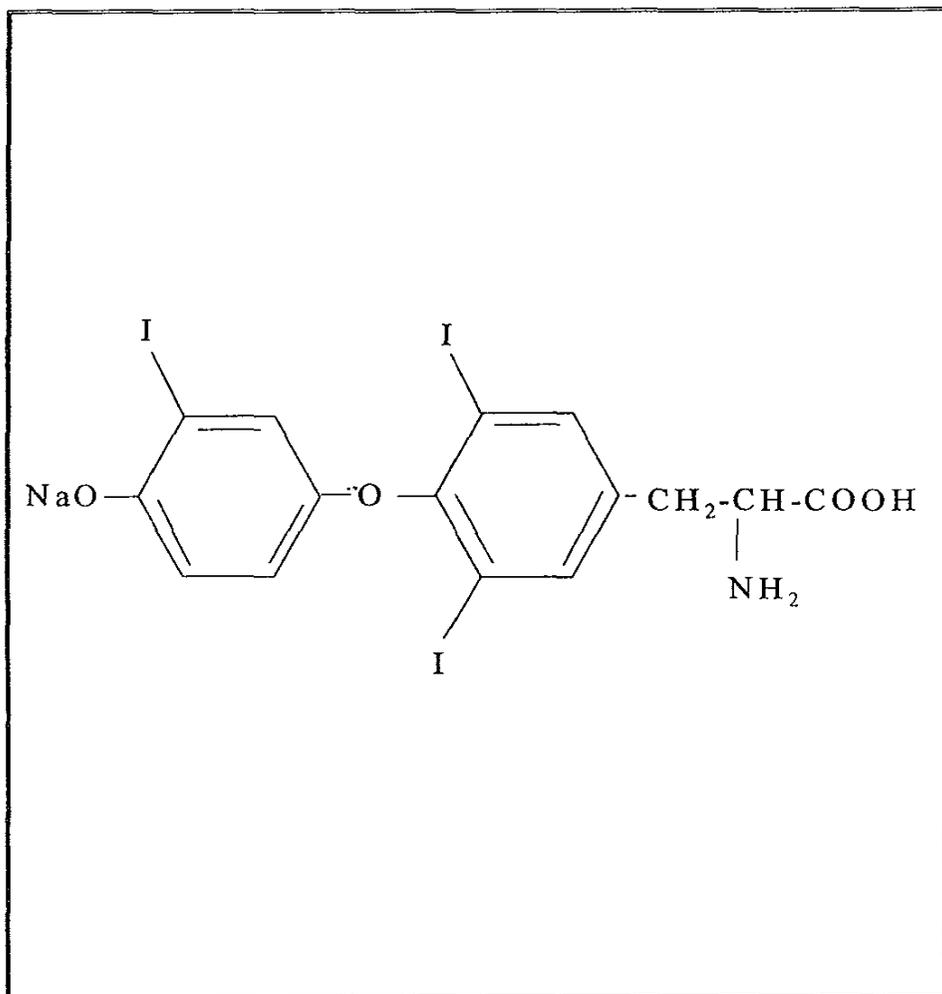


Figura No 2 Fórmula estructural de Triyodotironina. (7, 22)

• Aunque la naturaleza química de los sustituyentes de la Tiroxina -3, 5, 3', 5'- es importante, sus efectos sobre la conformación de la molécula lo son aparentemente más. En la tironina los dos anillos tienen una angulación de 120° en el oxígeno de la unión éter y pueden rotar sobre sus ejes como se muestra esquemáticamente en la fig. No 3 (25).

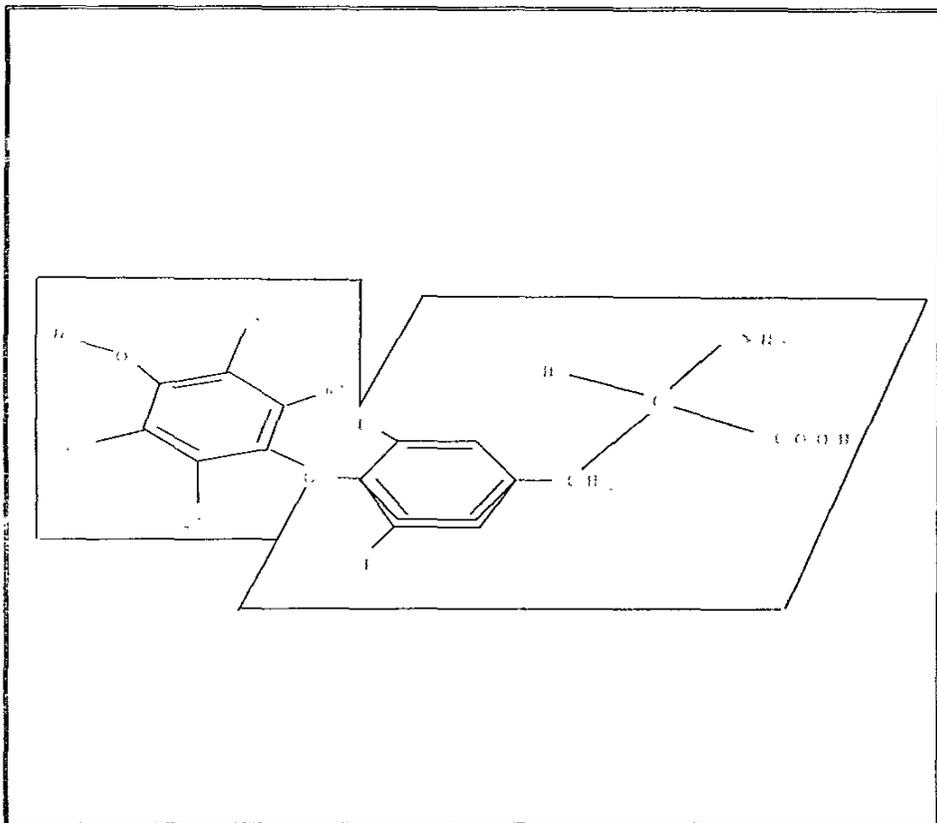


Figura No 3 Fórmula estructural de la 3,5-diyodotironina, dibujada para mostrar la conformación en la que los planos de los anillos son perpendiculares entre sí. (25).

3.5. ANÁLOGOS DE HORMONAS TIROIDEAS

- Algunos fármacos como tiocianato, tiociamidas y otros, resultan útiles tanto en los estudios de fisiología de la glándula tiroides como en la terapéutica. Los tranquilizantes (por ejemplo la clorpromacina) son también interesantes pues tienen un efecto notable sobre pacientes hipertiroideos muy excitados (de hecho son tan eficaces que pueden enmascarar el diagnóstico exacto si se usan independientemente). Más recientemente se obtuvieron grandes mejorías en hipertiroideos tratados con guanetidina, agente bloqueador del sistema simpático. (60)

- En otro aspecto de farmacología de la tiroides, los químicos orgánicos han creado muchas variantes de Tiroxina y Triyodotironina, buscando compuestos de posible interés terapéutico (ver tabla No 3). Parte de este trabajo fue inspirado por el deseo de encontrar una sustancia que bajara el colesterol sérico sin ejercer efecto calorígeno; otra parte iba encaminada a encontrar un análogo de la hormona tiroidea que inhibiera por competición el efecto de la Tiroxina en el órgano blanco. Los derivados del ácido acético (TETRAC Y TRYAC) tienen un efecto más pronunciado sobre el colesterol alto que sobre la calorigénesis. (60)

Tabla No. 3 Análogos de Hormonas Tiroideas. (60)

NOMBRE	ESTRUCTURA CICLICA	CADENA LATERAL	CARACTERÍSTICAS
Ac. Tetrayodotiroacético	Como en T ₄	CH ₂ COOH	Efecto calorígeno inmediato
Ac. Triyodotiroacético	Como en T ₃	CH ₂ COOH	Disminución específica del colesterol sérico
Ac. Tetrayodotiropropiónico	Como en T ₄	CH ₂ CH ₂ COOH	
Ac. Triyodotiropropiónico	Como en T ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	Actividad Máxima en la metamorfosis del renacuajo
Tetrayodotiroamina	Como en T ₄	CH ₂ CH ₂ NH ₂	Potencia del efecto de la adrenalina sobre el músculo liso intestinal in vitro
Triyodotiroamina	Como en T ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	
3,3',5'-Tiryodotironina	3,3',5' I	Como en T ₃	Inhibidor por competencia de T ₃ en los tejidos

4. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

4.1. SOLUBILIDAD.

4.1.1. Tiroxina

- La Tiroxina es insoluble en agua, alcohol y otros solventes orgánicos usuales pero se solubiliza en alcohol en presencia de ácidos minerales o álcalis; es soluble en soluciones de hidróxidos, álcalis y en soluciones calientes alcalinas de carbonatos ver tabla No 4 . (42)
- Cuando una solución de Tiroxina es saturada con cloruro de sodio, es posible separar la sal de sodio de Tiroxina (42).

Tabla No. 4 Solubilidad de Tiroxina. (42)

SOLVENTE	g/100 ml.
Agua	0.14
Etanol 95%	0.3, 0.4
Hidróxidos	Soluble
Cloroformo	Casi insoluble
Éter etílico	Casi insoluble
Buffer pH 7.4	0.022-0.044

- Evert (18), usó un buffer de fosfatos a $\text{pH} = 7.2 - 7.8$ a $+38^\circ\text{C}$ y un rango de fuerza iónica de 0.032 - 0.162. El postuló que el incremento en la fuerza iónica por la adición de cloruro de sodio produce un cambio en la atmósfera iónica del ión central provocando un aumento en la solubilidad de la Tiroxina.

- El análisis de absorción ultravioleta fue usado para establecer las solubilidades, y se encontró que la solubilidad se incrementa significativamente por arriba de $\text{pH} = 7.4$

4.1.2. Triyodotironina

- La Triyodotironina es insoluble en agua, alcohol, propilenglicol. Casi insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos. (13, 42). Soluble en álcalis diluidos con la formación de sal de sodio; es soluble en agua (42). Es casi insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos (13).

4.2. APARIENCIA, COLOR Y OLOR

4.2.1. Tiroxina

- La sal de sodio pentahidratada es un polvo blanco, inodoro.
- El polvo anhidro es amarillo e higroscópico (47).
- La sal monosódica del levoisómero de la Tiroxina es un polvo amarillo claro a obscuro; inodoro e insípido. Estable en aire seco; adquiere un ligero color rosa al exponerlo a la luz. (13)

4.2.2. Triyodotironina.

- La sal de sodio hidratada, es un polvo blanco amarillento inodoro higroscópico.
- La Triyodotironina sódica es un polvo cristalino de color marrón claro inodoro (13).

4.3. PUNTO DE FUSIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

4.3.1. Tiroxina.

Tabla No. 5 Punto de fusión de Tiroxina. (42, 47)

FORMA	pf (°C)
DL-Tiroxina	231-233
L-Tiroxina	235-236
D-Tiroxina	237

4.3.2. Triyodotironina

Tabla No.6 Punto de fusión de Triyodotironina. (42)

FORMA	pf (°C)
L-Triyodotironina	236-237
L-Triyodotironina HCl	202-203

4.4. ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

4.4.1. Ultravioleta.

- Gemmill (24) en 1955 reportó una longitud de onda máxima de 325 nm ($E = 6207$). En hidróxido de potasio 0.4 N y de 295 nm ($E = 4160$) en ácido clorhídrico 0.4 N.

- El espectro de absorción ultravioleta de Tiroxina en alcohol ácido (pH=2) se muestra en la figura No. 4. El Máximo a 300 nm ($E=4600$) y el mostrado a 290 nm son bandas características del sistema aromático conjugado (47).

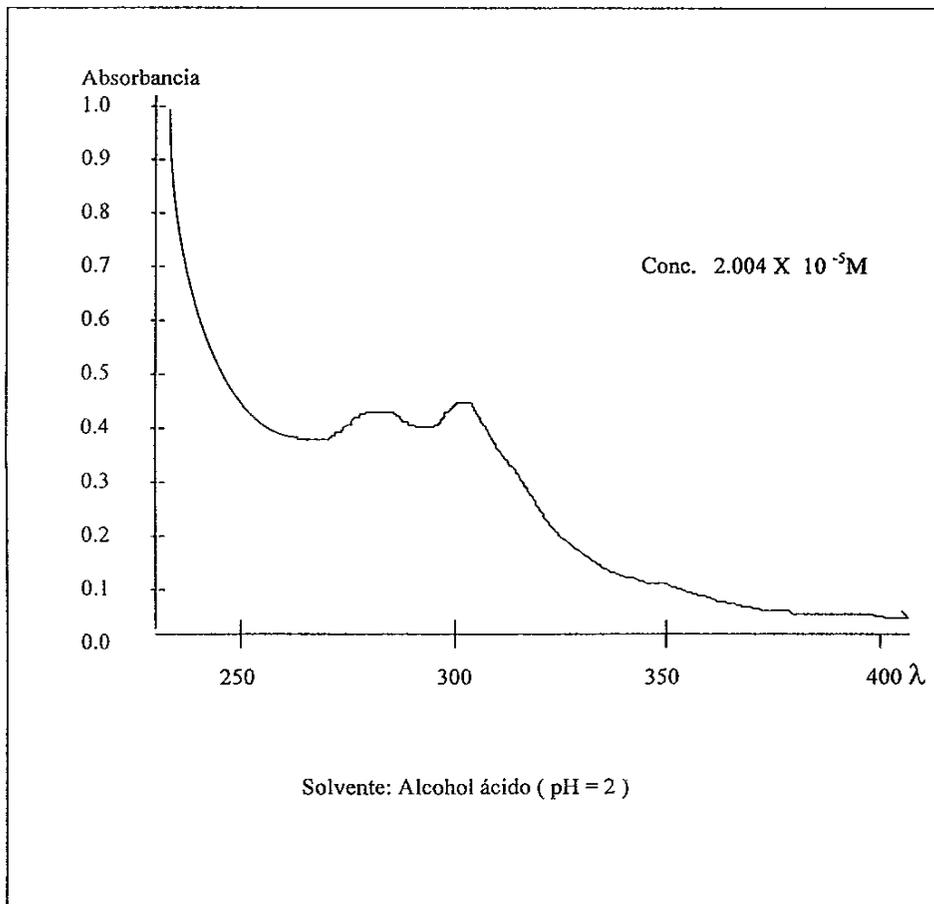


Figura No.4 Espectro de absorción Ultravioleta de Tiroxina. (47)

- El espectro de absorción ultravioleta en alcohol alcalino (pH=13) es producido por la sal de sodio del hidroxifenólico del sistema aromático.
- El espectro mostrado en la figura No 5 exhibe un máximo a 328 nm (E = 6580) con el correspondiente incremento de intensidad (47).

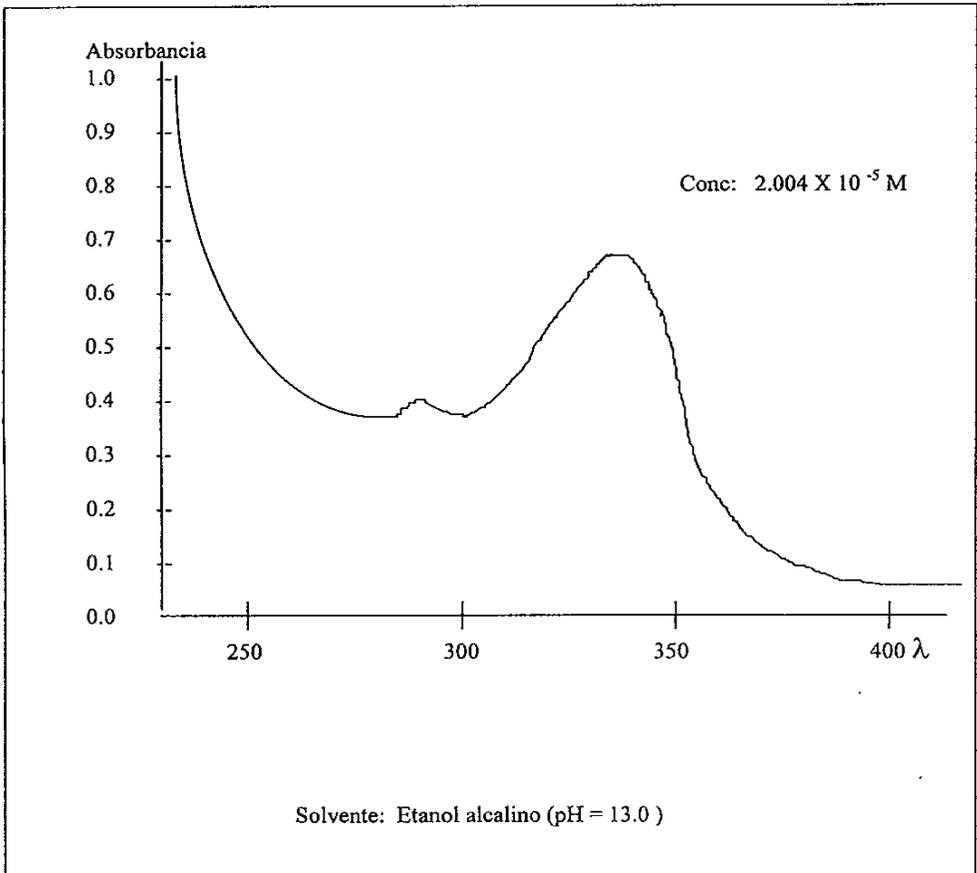


Figura No. 5 Espectro de absorción Ultravioleta de Tiroxina. (47)

4.4.2. Infrarrojo

4.4.2.1. Tiroxina

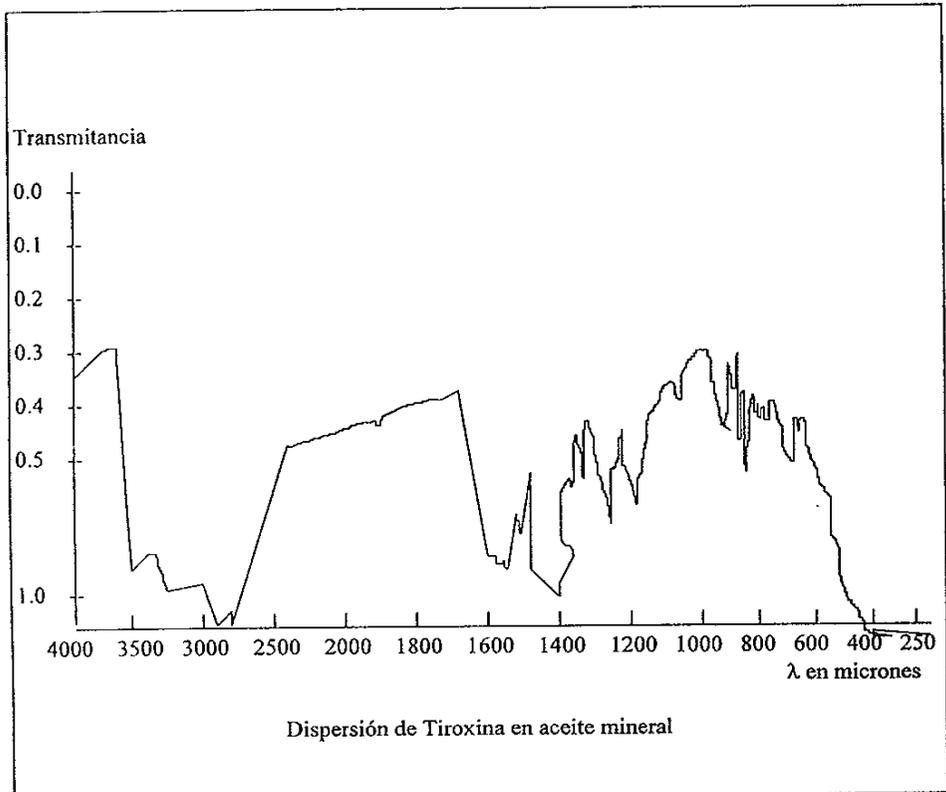


Figura No 6 Espectro de absorción infrarroja de Tiroxina (47).

Espectro de absorción infrarroja de Tiroxina USP en una dispersión de $4000-625\text{ cm}^{-1}$ en un espectrofotómetro IR. Perkin Elmer 457.

Tabla No. 7 Bandas de absorción, Espectro IR de Tiroxina (47).

LONGITUD DE ONDA	ASIGNACIÓN (cm ⁻¹)
3600	OH
3500-3200	NH ₂ + H ₂ O
1610	COO ⁻
1415	—
1245	R-O-R

4.4.2.2. Triyodotironina

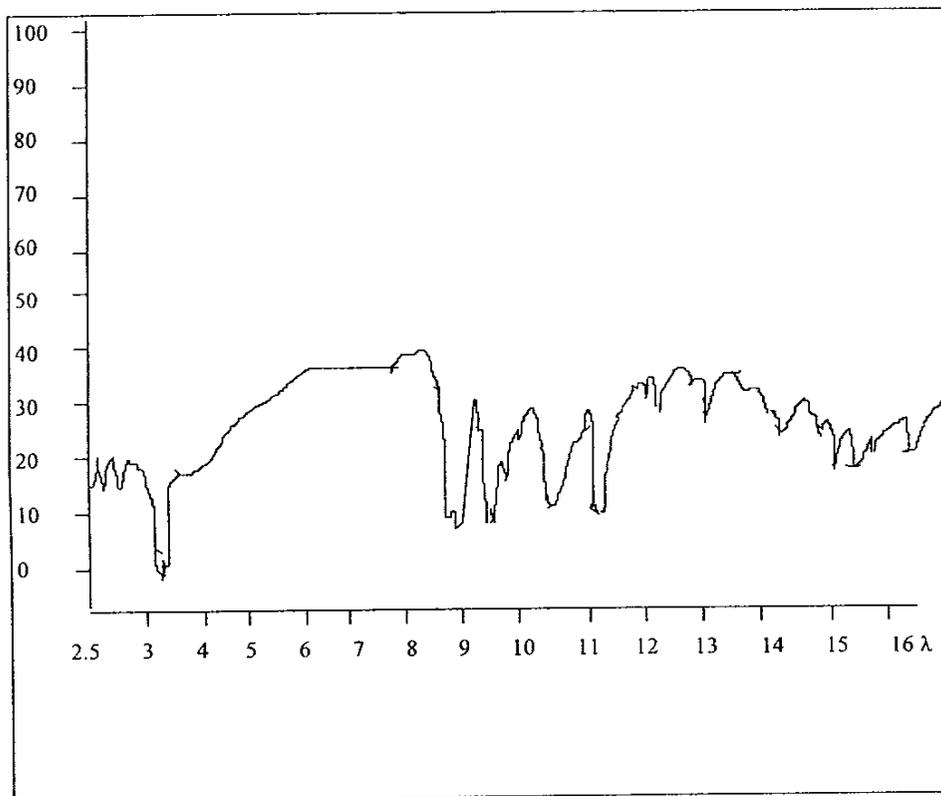


Figura No 7 Espectro de Absorción Infrarrojo de Triyodotironina. (47)

4.5. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

- Tiroxina es la hormona con la que se reportan trabajos de este tipo.

Espectro Protón NMR

- El espectro protón NMR (figs. No. 8 y 9) fue obtenido en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO- d_6) que contenía alrededor de 100 mg de Tiroxina por ml y tetrametilsilano como estándar de referencia interna. utilizándose un espectrómetro Perkin-Elmer modelo R3290 Mhz:

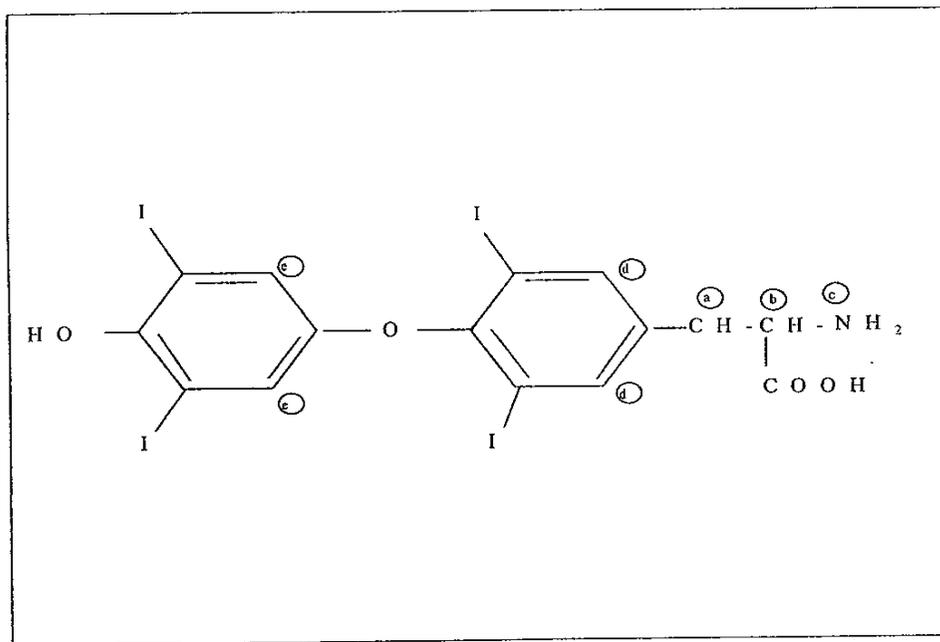


Figura No 8 Asignación Espectral de Resonancia Magnética Nuclear (47).

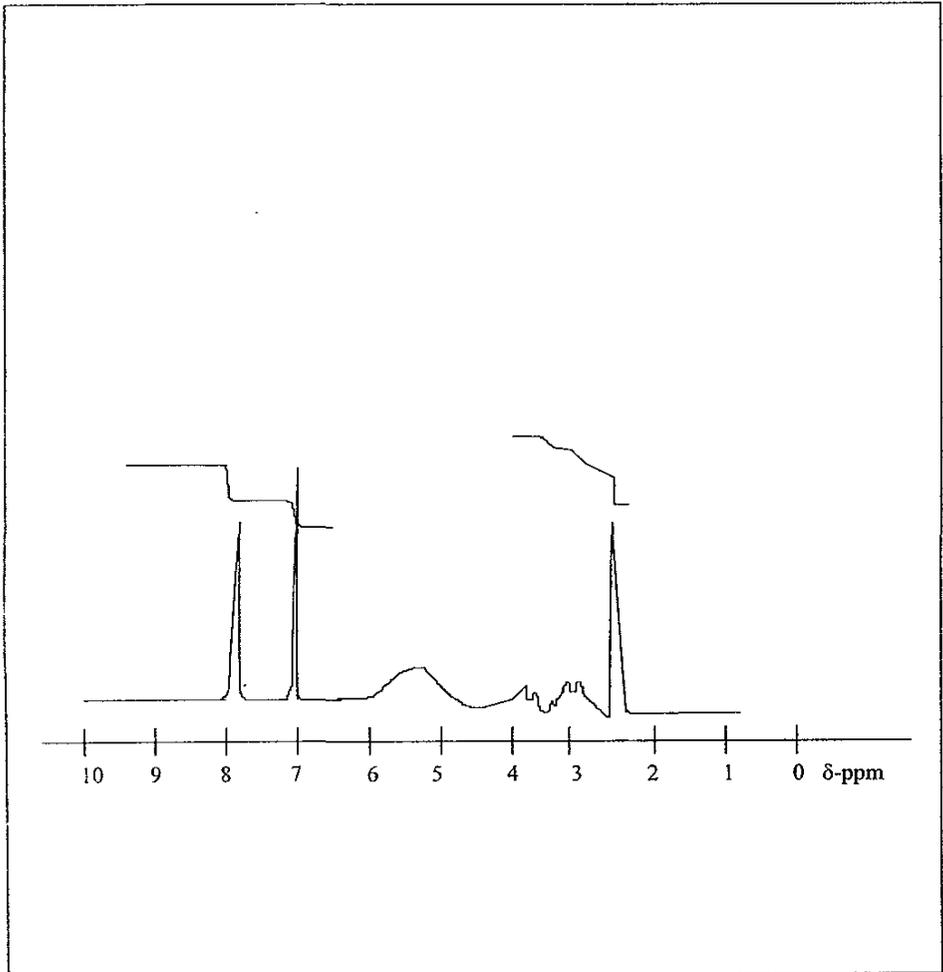


Figura No 9 Resonancia Magnética Nuclear (47)

Tiroxina en Dimetilsulfóxido- d_6
Equipo: Perkin Elmer R32, 90 MHz

Tabla No. 8 Resonancia Magnética Nuclear. (47)

Posición del Protón	Aparición de la señal	Transferencia Química (ppm)
a	múltiple amplio	3.00
b	múltiple amplio	3.51
c	amplio, NH_3^+ + H_2O	5.30
d	simple	7.09
e	simple	7.83

Espectro Carbono-13 RMN

- El espectro carbono-13 RMN de Tiroxina se hace en solución de DMSO-d6 en un espectro Varian CFT-20, obteniéndose:

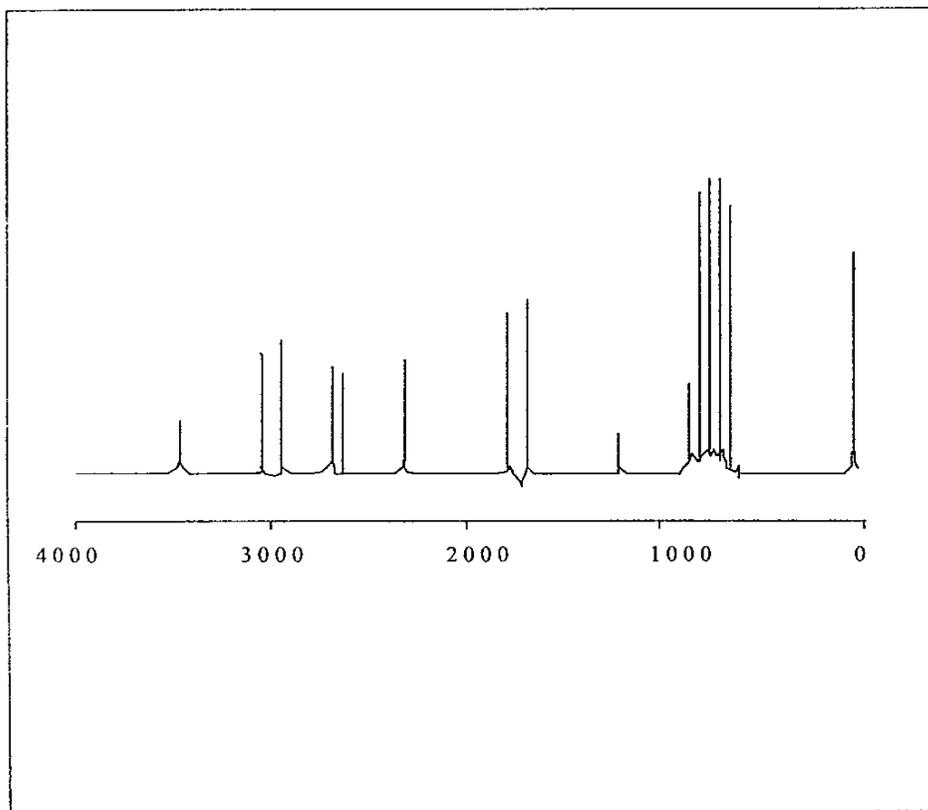


Figura No 10 Resonancia Magnetica Nuclear. (47)

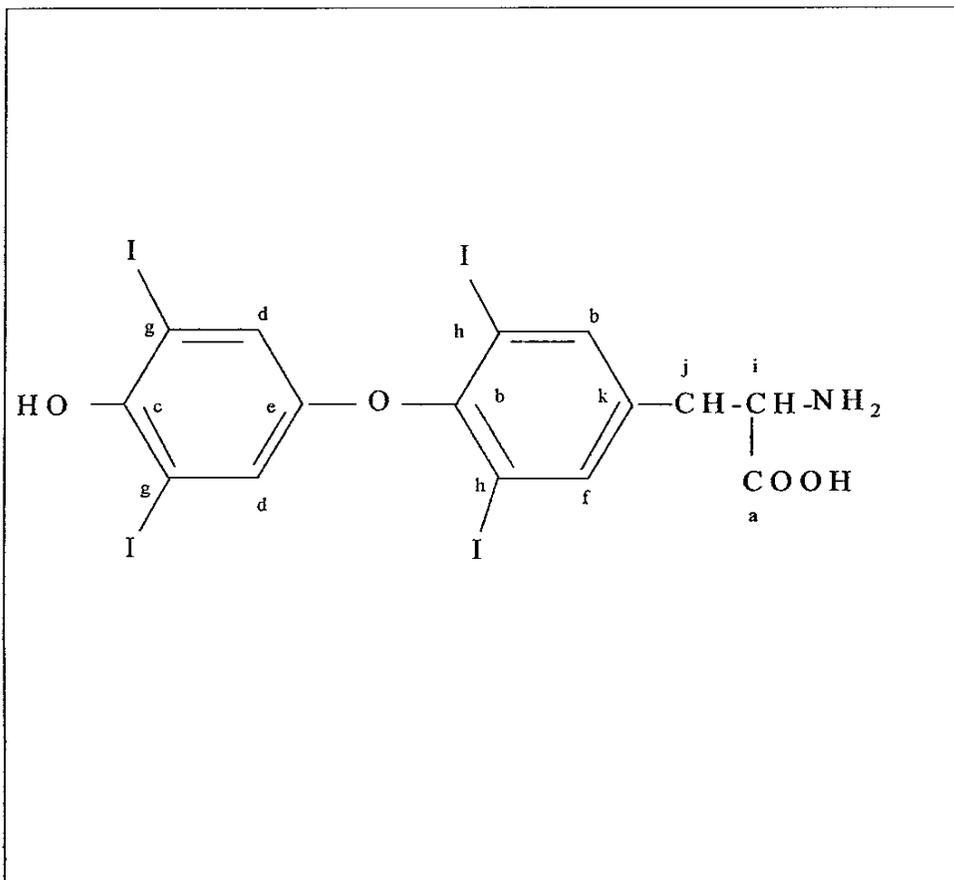


Figura No 11 Resonancia Magnetica Nuclear. (47)

Tabla No. 9 Resonancia Magnética Nuclear (47)

Posición del Carbono 13	Transferencia Química (ppm)
a	169.30
b	151.27
c	149.80
d	140.90
e	139.06
f y k	125.00
g	91.50
h	87.59
i	54.78
j	Cubierto por el Solvente

4.6. ROTACIÓN ÓPTICA ESPECIFICA

4.6.1. Tiroxina

- La rotación óptica específica de esta hormona equivale al rango entre -5° y -6° , determinada en una mezcla de hidróxido de sodio 1N y dos partes de alcohol, conteniendo el equivalente a 300 mg de levo-Tiroxina sódica en cada 10 ml (13, 62)

Tanto el levo como el dextro isómeros son sustancias farmacológicamente importantes. La tabla No 10 nos muestra los valores de rotación específica de Tiroxina determinados en distintos sistemas de solventes y a distintas concentraciones

Tabla No. 10. ROTACIÓN ÓPTICA DE TIROXINA

ISÓMERO	CONCENT.	SOLOVENTE	C	λ	α_m	REF.
Levo ^a	0.66 g	6.07 g NaOH 0.5N + 13.03 g C ₂ H ₅ OH	21	546	-3.2	29
Levo ^a	0.66 g	6.07 g NaOH 0.5N + 13.03 g C ₂ H ₅ OH	25	546	-3.2	42
Levo ^a	3%	NaOH 0.13 N en C ₂ H ₅ OH al 70%	20	D	-4.4	11
Levo ^a	2.2%	NaOH 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 2)	20	D	-5.7	11
Levo ^a	3.28%	NaOH 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 2)	21	D	-5.4	50
Levo ^a	3.25%	24 g NaOH 0.5N + 56 g C ₂ H ₅ OH	17.5	D	-4.6	50
Levo ^a	5%	HCl 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 2)	25	D	+15	44
Levo ^a	3%	NaOH 0.2 N en C ₂ H ₅ OH al 70%	20	D	-4.5	44
Levo ^b	2%	HCl 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 4)	20	D	+16 a +20	10
Levo ^b	3%	HCl 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 2)	20	D	-5 a -6	62
Levo ^a	2%	HCl 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 4)	20	D	+19.1	20
Dextro ^a	2%	HCl 1 N : C ₂ H ₅ OH (1 : 4)	20	D	-19.2	20
Dextro ^b	3%	NaOH 1 N en C ₂ H ₅ OH	25	D	+5 a +6	42

a: Aminoácido libre anhidro

b: Sal de sodio anhidra

4.6.2. Triyodotironina

- La rotación óptica específica de Triyodotironina equivale al rango entre $+18^\circ$ y $+22^\circ$, calculado en base seca determinada en una solución que contiene 20 mg en cada ml de solvente consistente en 4 volúmenes de alcohol a un volumen de ácido clorhídrico diluido (1 en 10). (13, 62)

4.7. CONSTANTE DE IONIZACIÓN pKa

- Los pKa's aparentes de las funciones hidroxifenólico y carboxilo para Tiroxina y Triyodotironina son los siguientes:

Tabla No. 11 pKa de Tiroxina y Triyodotironina. (67)

FUNCIÓN	pKa	pKa ^a
Carboxilo	2.2	3.832
Hidroxifenólico	6.7	8.085
Amino	10.1	9.141

a : En 75% de dimetilsulfóxido-agua y KNO_3 0.1 M

Titulante: NaOH 0.1, 0.01 ó 0.05 N (potenciométricamente). (47)

5. SÍNTESIS

5.1. GENERALIDADES

- La glándula tiroides que está bajo el control de TSH, sintetiza y segrega hormonas yodadas Tiroxina (o Tetrayodotironina) y Triyodotironina (T_3 y T_4). (7)
- La síntesis de hormonas tiroideas se verifica en las células foliculares de la tiroides, las cuales tienen bipolaridad funcional. Su polo basal se halla en contacto con los capilares sanguíneos, de los cuales recibe I^- y aminoácidos, y segrega a la sangre Tiroxina y Triyodotironina. Su polo apical se halla en contacto con el coloide folicular, el cual está formado por una glucoproteína yodada, la tiroglobulina (ver figura No 12). A través de la membrana apical se produce la yodinación, depósito e hidrólisis de la tiroglobulina. (33)

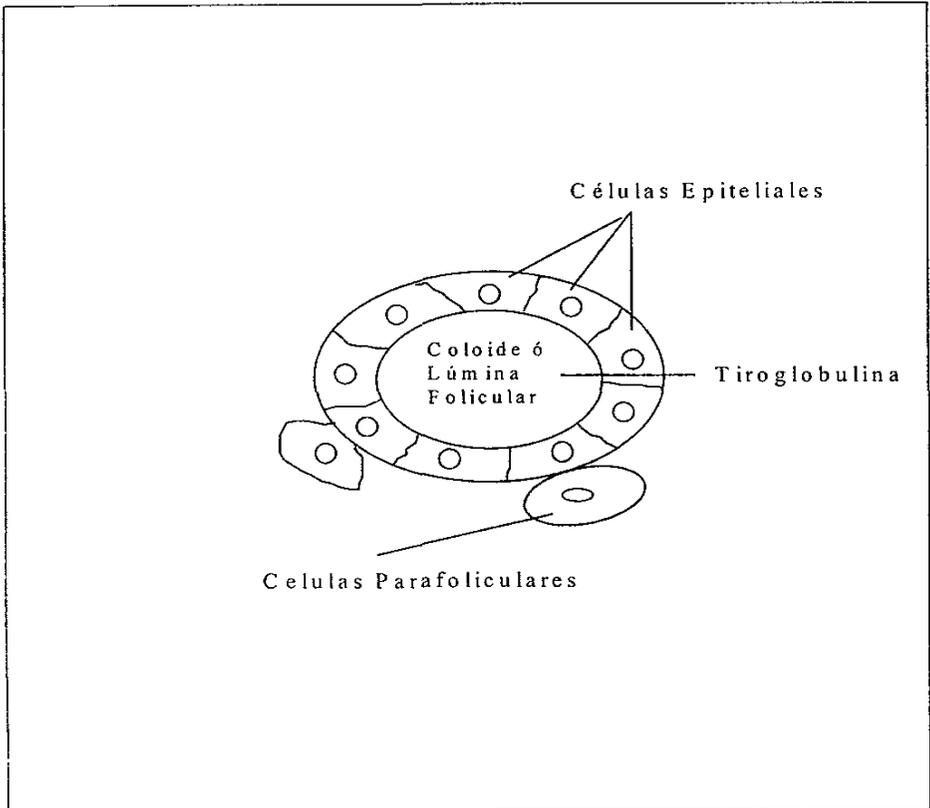


Figura No 12 Folículo Tiroideo. (46)

- La tioroglobulina es una glucoproteína que consta de dos dímeros polipeptídicos con un PM 330,000 cada dímerno, con un peso total de 660,000. Cada molécula de tioroglobulina contiene 115 moléculas de tirosina y 140 residuos de tiorosilo. (7, 46)

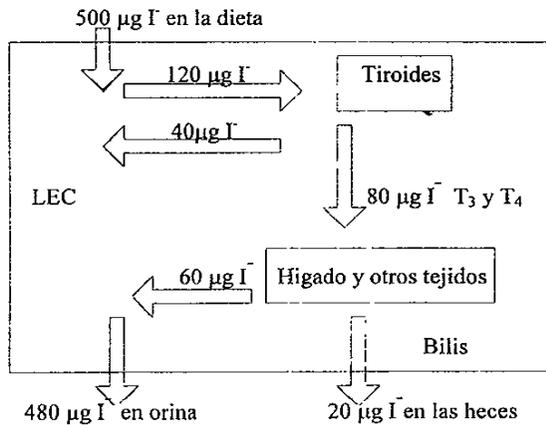
- La tiroglobulina es sintetizada en forma yodada en el retículo endoplásmico rugoso de las células foliculares. La porción hidrocarbonada se acoplaría en el retículo endoplásmico liso y el aparato de Golgi y llevada al borde apical de la células por vesículas secretoras.

(32)

5.2. BIOSÍNTESIS DE T_3 Y T_4

5.2.1. Necesidades de Yodo para la Formación de Tiroxina y Triyodotironina

Para fabricar cantidades normales de Tiroxina, se necesita ingerir más o menos 35 a 50 mg de yodo cada año, o sea, aproximadamente 1 mg por semana. Para evitar la carencia de yodo la sal de mesa común está yodada; contiene una parte de yoduro de sodio por 100,000 partes de cloruro de sodio. (27)



Esquema del Metabolismo del Yodo. (46)

La tiroides posee una poderosa capacidad para captar, concentrar y almacenar el yodo del organismo, el cual es ingerido como I_2 y es absorbido en el intestino y transportado en plasma como I^- (22, 57).

5.2.2. Destino de los Yoduros Ingeridos

- Los yoduros que se ingieren son absorbidos del tubo digestivo a la sangre, prácticamente igual que los cloruros, pero no permanecen mucho en el sistema circulatorio, porque los riñones tienen un aclaramiento plasmático muy intenso de yoduro unos 35 ml por minuto en comparación de sólo un ml por minuto para el ión de cloruro. En menos de 3 días dos terceras partes de dichos yoduros son eliminados por la orina, y el tercio restante es captado de la sangre circulante por las células de la tiroides que lo utilizan para sintetizar hormonas; estas se almacenan bajo forma de tiroglobulina en los folículos, pasan a la sangre sobre todo en forma de Tiroxina. (27)

5.2.3. Bomba de Yoduros

- Este mecanismo de captación establece una concentración de 20 partes de yodo inorgánico intracelular por 1 parte de yodo plasmático (yodo orgánico libre). La administración de inhibidores (como el tiocianato o el clorato) libera el yodo inorgánico captado, pero no afecta al yodo orgánico ligado. Se trata de un mecanismo competitivo para los sitios de la glándula en que se hace la unión o ligadura. (27)

- Es obvio que la biosíntesis de Tiroxina y Triyodotironina es dependiente de una adecuada provisión de yodo. Se ha establecido la relación de proporción de I⁻ en tejido y sangre, equivalente respectivamente a 20:1, esto significa que un mecanismo de transporte activo debe bombear los iones yoduro hacia la tiroides. (20)

- Las células tiroideas captan yoduros por un mecanismo de transporte activo denominado “bomba de yoduros”, la cual es una proteína situada en la membrana basal de la célula tiroidea. Esta célula tiene un potencial negativo con respecto al área intersticial y el coloide, es decir, tiene un potencial de reposo de la membrana de 50 - mv. El yoduro es probablemente bombeado al interior de la célula, en su base, contra este gradiente eléctrico para luego difundir en favor del gradiente eléctrico al coloide, el bombeo está ligado o acoplado de algún modo a una Na⁺K⁺ATPasa. Es decir, en el mecanismo de la bomba de yoduro se utiliza ATP. (46)

- Dicha bomba controla la excreción y retención de Sodio (Na⁺) de tal modo que saca de la célula 3Na⁺ y mete 2K⁺. (46)

- La primera etapa en la formación de las hormonas tiroideas es el transporte de yoduros del líquido extracelular a las células y folículos glandulares. la membrana basal de las células tiroideas tiene capacidad específica para transportar activamente el yoduro a su interior, que se difunde enseguida a través del borde apical de las células al interior del folículo también. Este fenómeno se denomina captación de yoduro. En una glándula normal, la bomba de yoduro puede concentrarlo hasta un valor unas 40 veces mayor que

el de la sangre. Sin embargo, cuando la glándula tiroides se activa al máximo, la proporción puede aumentar varias veces por encima de este valor. (27)

- La captación de yodo por la tiroides está controlado por la hormona estimulante de la tiroides y depende de la oxidación del yodo a yodo molecular o yodatos por medio de la enzima *yodoperoxidasa*.. (4)

- La captación de yoduros es un proceso activo que requiere energía y oxígeno y que puede ser inhibida por el cianuro, la azida, el tiocianato, el perclorato y otras sustancias que interfieren en la utilización del oxígeno por la célula. (4, 7)

- Existen también bombas extratiroideas de yoduros en las glándulas salivales, mucosa gástrica e intestinal, glándulas mamarias, cuello uterino y placenta. (27)

5.2.4. Yodinación

- La yodinación de la tiroglobulina tiene lugar en la interfase entre la membrana apical de la célula y el coloide folicular. Esto se debe a una *peroxidasa*, la cual es una hemoproteína, cuyo grupo prostético se asemeja al de la hemoglobina, y se localiza en la membrana apical de las células o en el citoplasma inmediatamente adyacente a esta membrana, y así proporciona el yodo oxidado exactamente en el sitio de la célula en que la molécula de la tiroglobulina primero emerge del complejo de Golgi. Cuando se

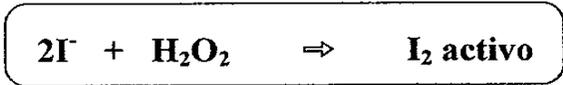
bloquea el sistema de esta *peroxidasa* o no existe en las células por causas hereditarias,

no se forman las hormonas tiroideas. (27)

- En la yodinación se distinguen las siguientes etapas:

.) Generación de un agente oxidante en la célula tiroidea; este agente oxidante será el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual es generado en la tiroides por acción del NADPH por su *reductasa microsómica*.

) Oxidación de yoduro a un estado más reactivo; después de que el yoduro queda atrapado en la glándula, es oxidado a yodo ; esta reacción es catalizada por una enzima de tipo *peroxidasa*, (cataliza la oxidación de I^- a I_2 activo) que es estimulada por la TSH, en esta reacción el peróxido actúa como aceptor de electrones. La reacción es la siguiente:



) Unión de yodo con el aminoácido tirosina presente en la molécula de tiroglobulina; el yodo oxidado se une de alguna manera con la enzima que causa la unión del yodo a la tirosina la *peroxidasa*. (27)

- La reacción del yodo con la tirosina involucra la generación de un radical libre de yodo y también la oxidación de la tirosina al unirse a ese radical libre. El ácido aminado tirosina es yodado en varias etapas, y las yodotirosinas se unen para formar yodotironinas. (7, 60)

- El I⁻ se une a la posición 3 de la molécula de tirosina, obteniéndose la 3-monoyodotirosina (MIT), esta es luego yodinada en posición 5, obteniéndose la 3,5-diyodotirosina (DIT ver figura No 13).

Se dice que el I₂ es activado y unido a la posición 3 del anillo aromático del radical tirosilo en la molécula de tiroglobulina (TG)

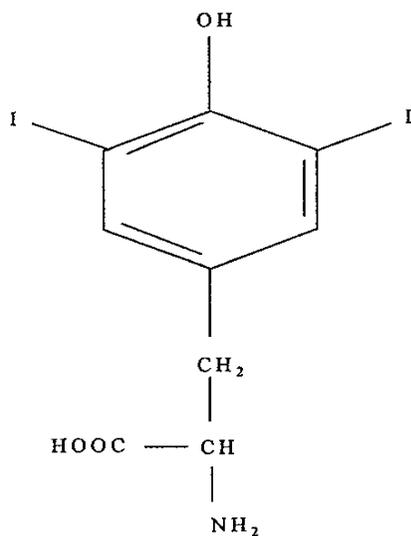


Figura No 13 Estructura de la 3,5-diyodotirosina. (7)

·) Reacción de acoplamiento, consiste en el acoplamiento de los residuos yodotirosilo con formación de yodotirosinas, también dentro de la tiroglobulina. La reacción de acoplamiento involucra oxidaciones de un electrón en dos grupos tirosilo y condensación de estos radicales con expulsión de alanina. Debido a la estructura globular de la proteína tiroglobulina, algunas tirosinas yodadas se encuentran en estrecha proximidad, ello favorece la migración de un grupo yodado a otro, formándose con ello la Tiroxina y la Triyodotironina (ver figuras No 14, 15 y 16) (7 , 46)

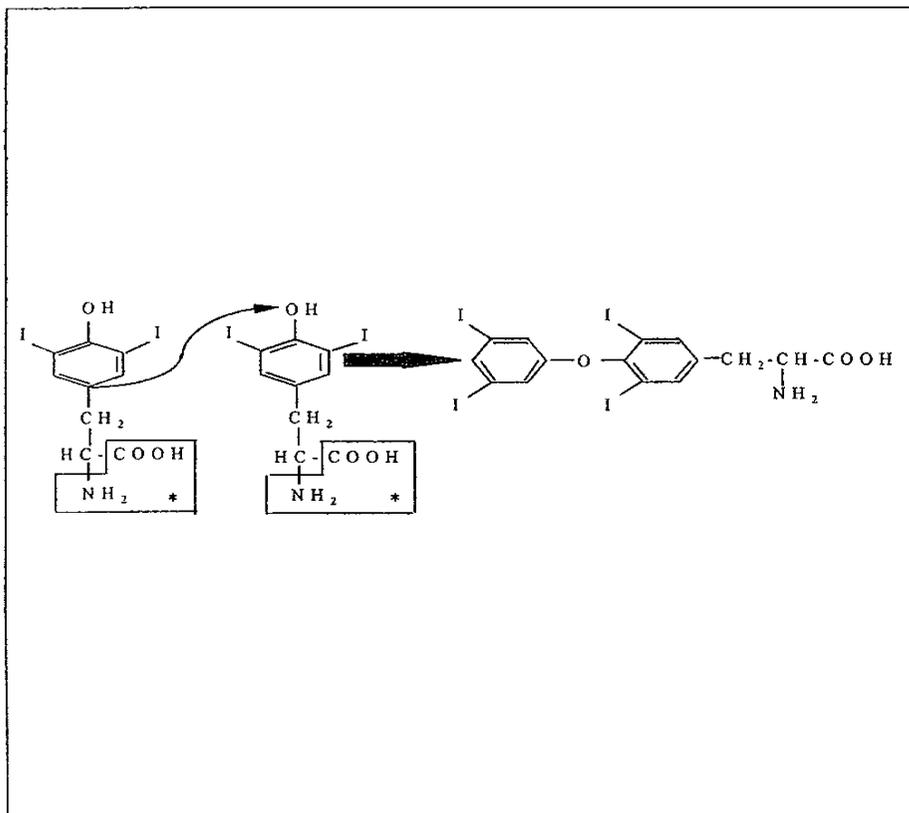


Figura No 14 Formación de Tiroxina. (27, 46)

La condensación de 2 moléculas de DIT produce la Tiroxina. (7)

*Nota no se encuentran en forma libre, recordar que están formando parte de una cadena proteínica que es la tiroglobulina.

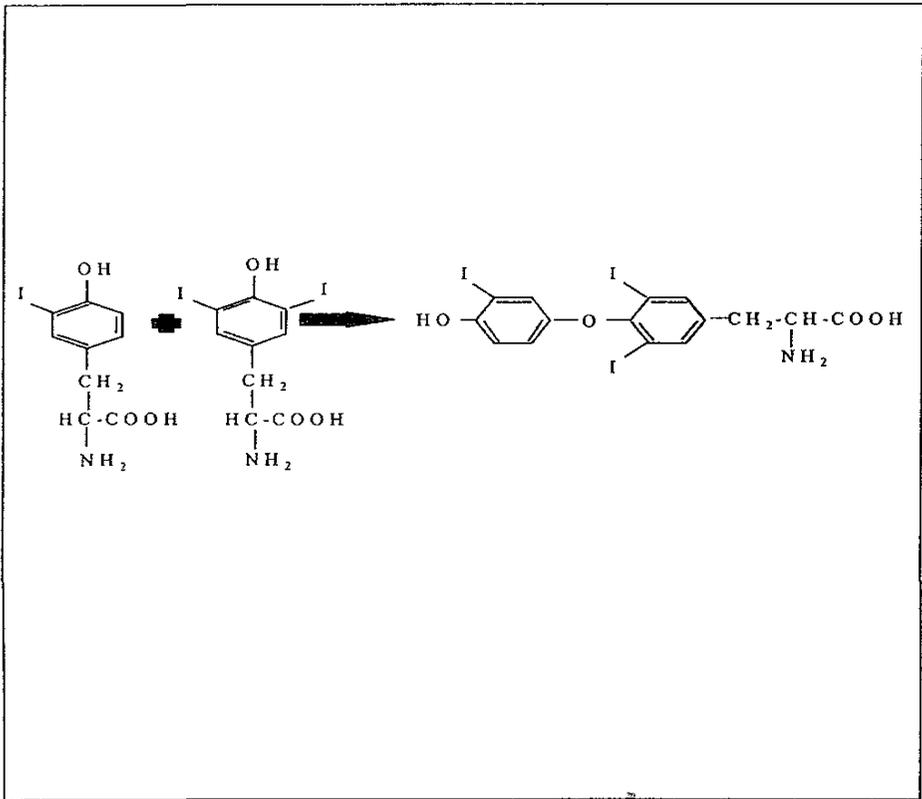


Figura No 15 Formación de Triyodotironina. (7, 27, 46)

La condensación de una molécula de MIT con una de DIT produce **Triyodotironina**. (7)

*Nota no se encuentran en forma libre, recordar que están formando parte de una cadena proteínica que es la tiroglobulina.

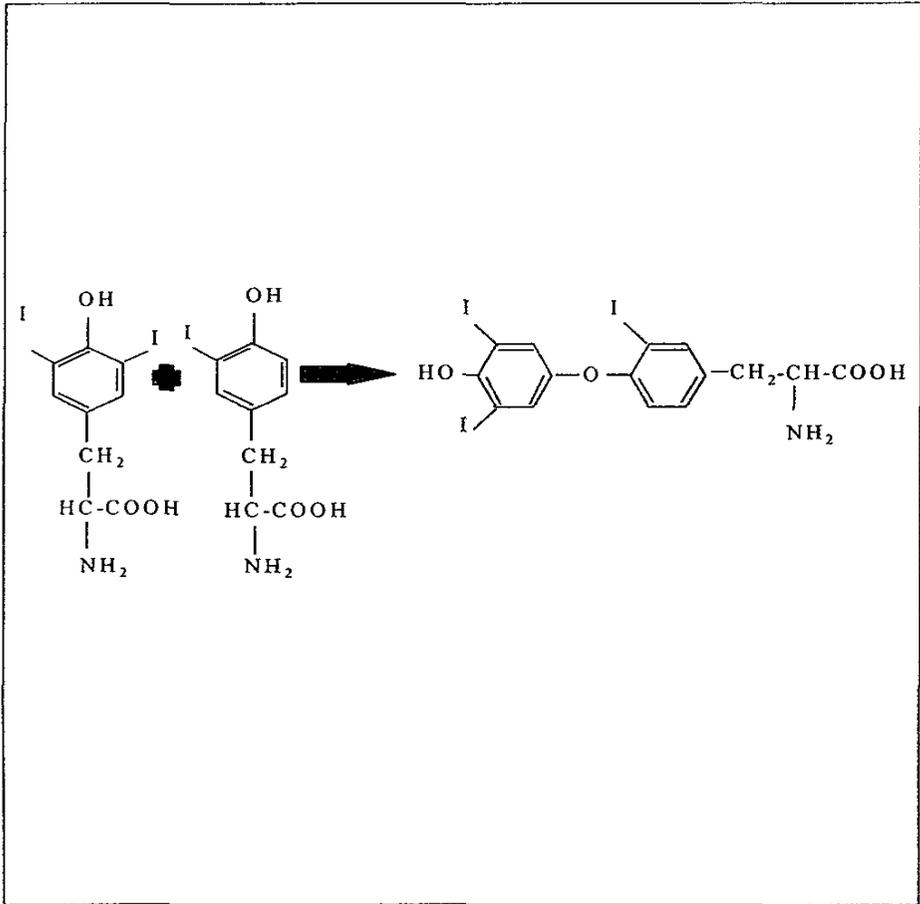


Figura No 16 Formación de Triyodotironina Inversa. (7, 27, 46)

La condensación de una molécula de DIT con una de MIT produce Triyodotironina inversa. (7)

*Nota no se encuentran en forma libre, recordar que están formando parte de una cadena proteínica que es la tiroglobulina.

- Este proceso de acoplamiento sólo ocurre mientras las yodotironinas estén unidas por el enlace peptídico formando la tiroglobulina, de modo que la Tiroxina o la Triyodotironina permanecen unidas dentro de la cadena polipeptídica.

- En la tiroides humana, la distribución de los compuestos yodados es la siguiente.

Tabla No. 12 Distribución de Compuestos yodados en el ser humano (22)

COMPUESTOS YODADOS	% EN EL SER HUMANO
Monoyodotirosina	23%
Diyodotirosina	33%
Tiroxina	35%
Triyodotironina	7%
Triyodotironina inversa	2%

- La organificación queda bloqueada por dosis elevadas de yoduro (efecto de Wolf-Chaikoff) y por fármacos antitiroideos de tioamida, tales como el propiltiouracilo. (7)

- Desde hace tiempo es sabido que la capacidad de yodinación de la glándula tiroides no se limita a aminoácidos, algunos compuestos desconocidos yodados se han identificado como yodolípidos, y se ha sugerido que pueden ser mediadores en efectos inhibitorios de yoduros en la glándula tiroides. (44)

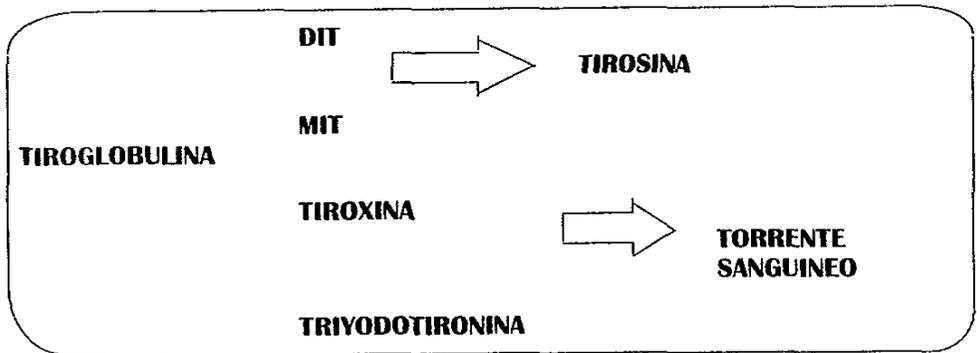
5.2.5. Almacenamiento de la Tiroglobulina

- Sabemos entonces que el coloide folicular tiroideo es abundante en tiroglobulina, y que esta glucoproteína contiene residuos de Triyodotironina (T₃). Esta proteína sirve de sostén de los residuos tirosilo involucrados en la biosíntesis de las hormonas y también como la molécula que almacena T₃ y T₄. Esto es debido a que mientras la tiroglobulina no se degrade, las dos hormonas antes señaladas no son liberadas.
- La tiroglobulina se almacena en el coloide folicular en capas como hojas de cebolla.
- Las capas superficiales que son las más recientemente formadas, son también las primeras en utilizarse; de esta manera se puede almacenar la reserva de hormonas tiroideas de varias semanas. (44)

5.2.6. Hidrólisis de la Tiroglobulina y liberación de Hormonas Tiroideas

La liberación de hormonas tiroideas se inicia con una endocitosis desde la membrana apical de las células en el coloide folicular. Los fragmentos endocitados pasan al citoplasma de la célula folicular en forma de vesículas endocíticas que se unen a lisosomas que contienen enzimas proteolíticas, las cuales realizan la hidrólisis de la tiroglobulina. Al terminar ésta, los residuos de la proteína son aminoácidos, T₃, T₄, MIT y DIT. Los aminoácidos son reutilizados de nuevo para la síntesis de proteínas. El MIT y DIT son deshalogenados por la enzima *yodotirosildeshalogenasa*, a tirosina y I que se reciclan. Esta enzima no afecta a los residuos de Triyodotironina y Tiroxina. (7, 46)

- El yodo y la tirosina son reciclados. (44)
- La desyodación del MIT y el DIT requiere desyodasa y NADPH:



- La Triyodotironina y Tiroxina liberadas a la célula en el proceso anterior van por *difusión pasiva* a la membrana basal de la célula y pasan a la circulación. (97)
- En el capítulo 9, referimos el destino que tiene T_3 y T_4

5.3. SÍNTESIS QUÍMICA

- A una suspensión fría de L-Tirosina (Figura No 17; estructura No I) en H_2SO_4 concentrada se añade HNO_3 concentrado para neutralizar y se produce 3,5-dinitro-L-tirosina (Figura No 17; estructura No II)

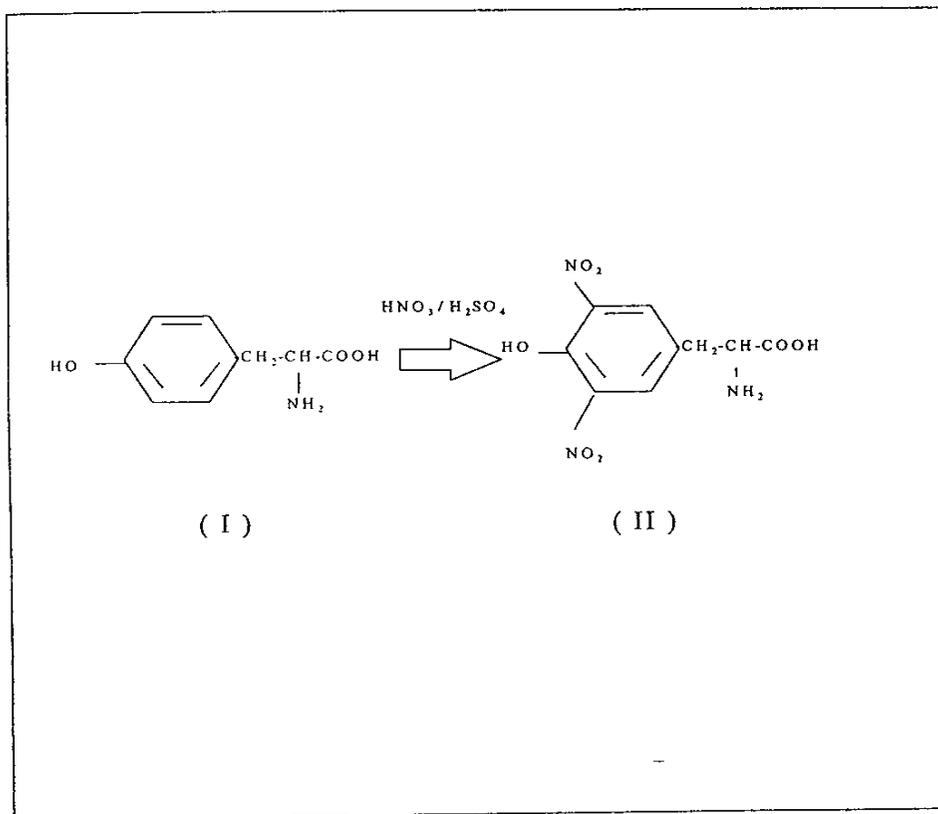


Figura No 17

En solución alcalina 3,5-dinitro-L-tirosina (figura No 18; estructura No II) es acetilada con anhídrido acético para producir una amida (Figura No 18; estructura No III). (47)

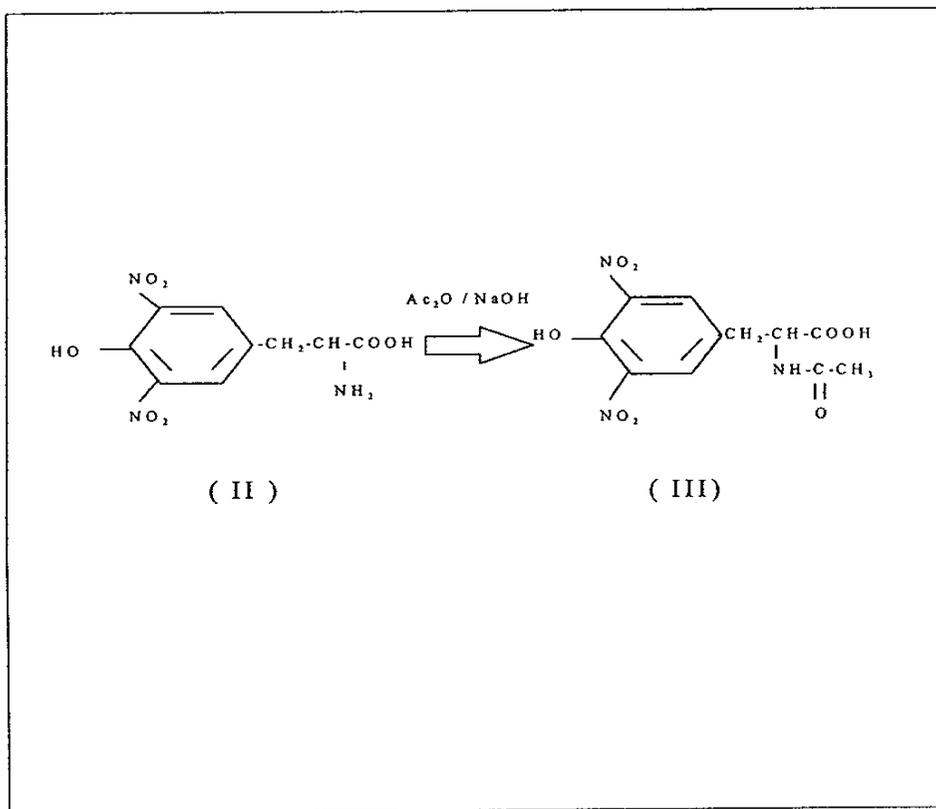


Figura No 18

- La esterificación de la amida (III) a (IV) se efectúa usando etanol y ácido p-toluensulfónico y azeótropo de agua con cloroformo. (Figura No 19). (47).

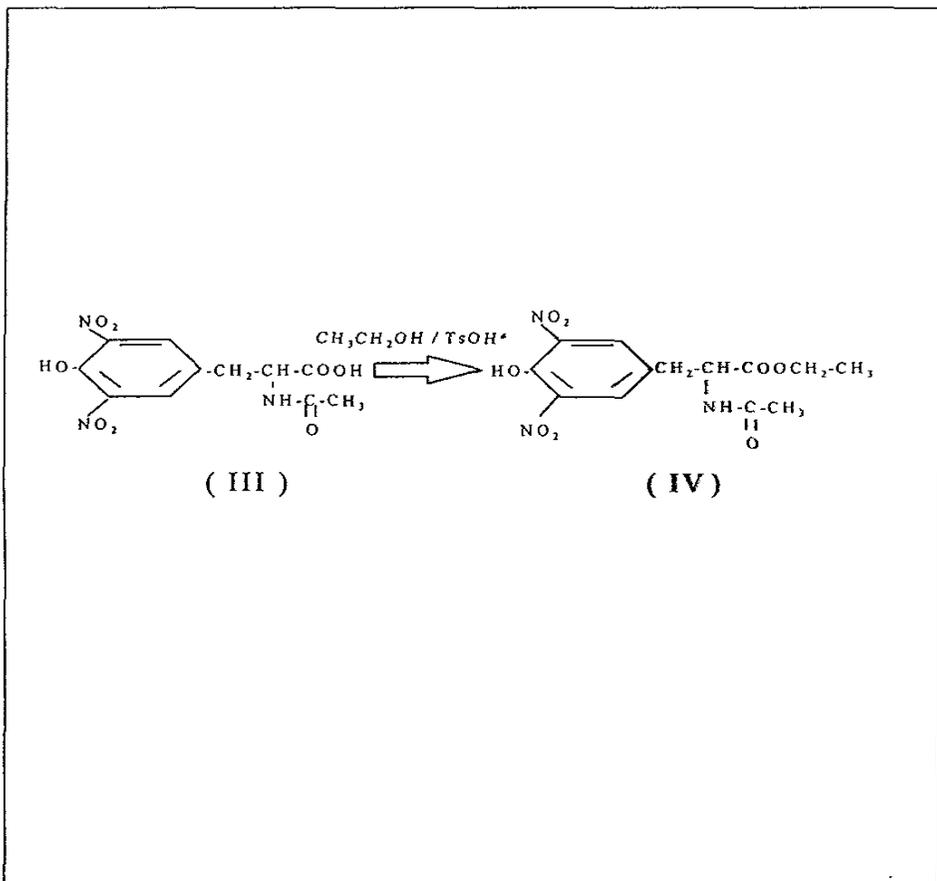


Figura No 19 a= ac. p-toluensulfónico

El difenileter (V) se prepara de (IV) por tratamiento con p-toluensulfonilcloruro y p-metoxifenol. (Figura No 20). (47)

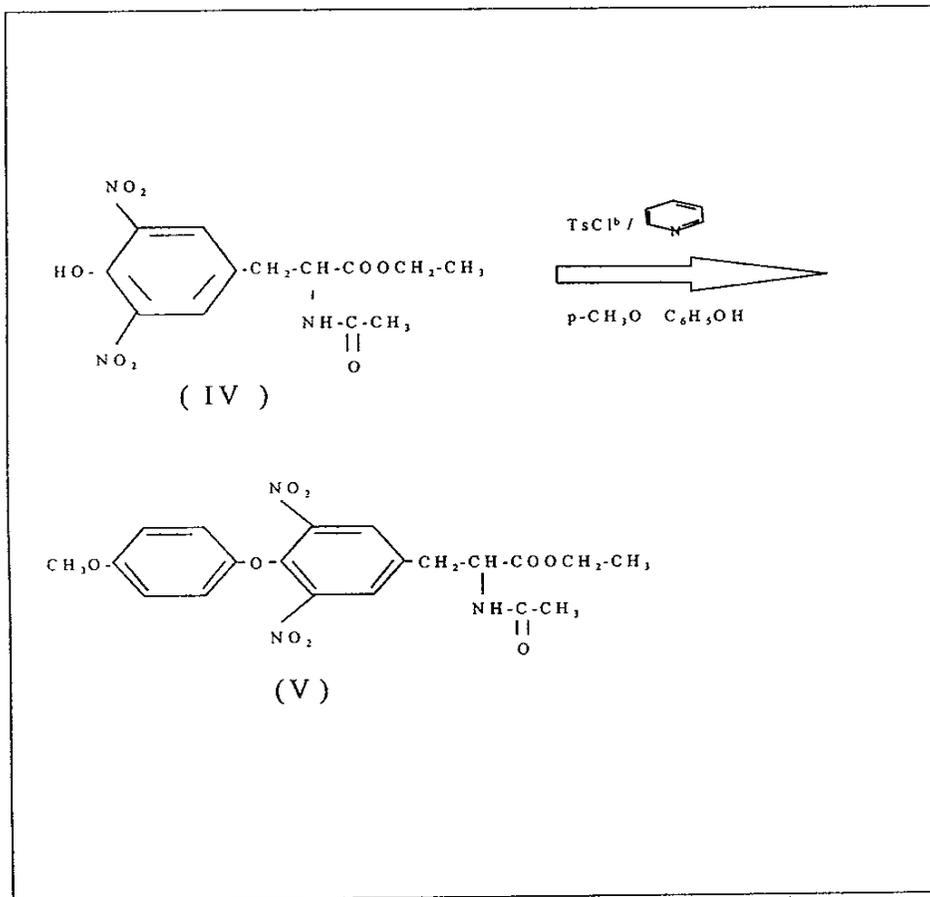


Figura No 20, b= p-toluensulfonilcloruro

- La reducción del difenil-éter (V) a la diamina (VI) se obtiene por tratamiento en solución de alcohol sol. de raney Ni. (Figura No 21). (47)

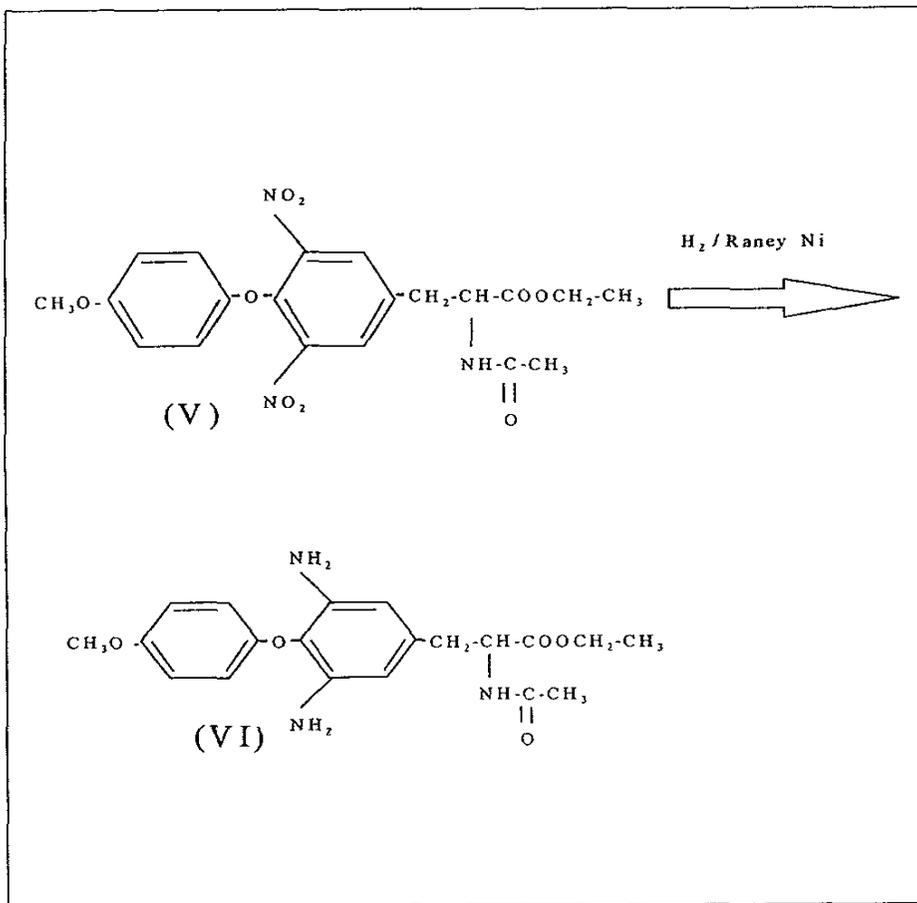


Figura No 21.

• Substituyendo los grupos amino vía tetrazotización por la adición de solución de (VI) y una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético a una de nitrito de sodio a la mezcla de los mismos ácidos. Los grupos diazonio se eliminan por la solución de una solución de yodo en yoduro de sodio acuoso. (Figura No 22). (47)

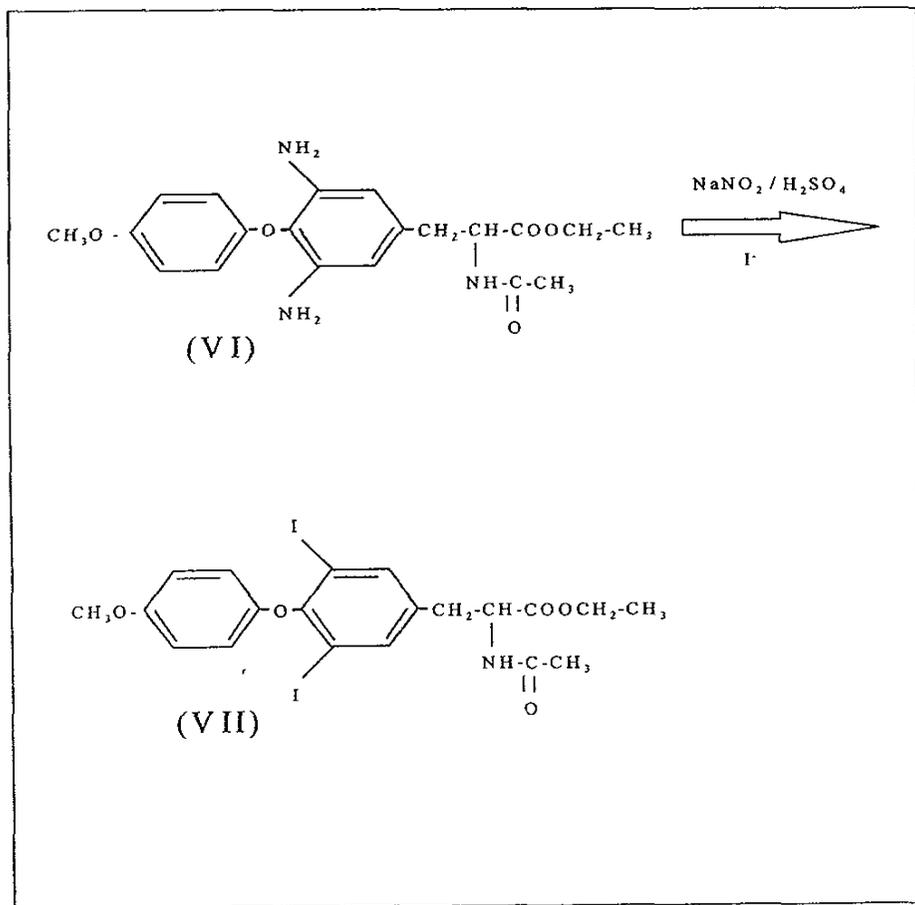


Figura No 22.

- Todos los grupos protectores presentes en el compuesto anterior se eliminan por tratamiento con una mezcla de HI y ácido acético glacial. (Figura No 23). (47)

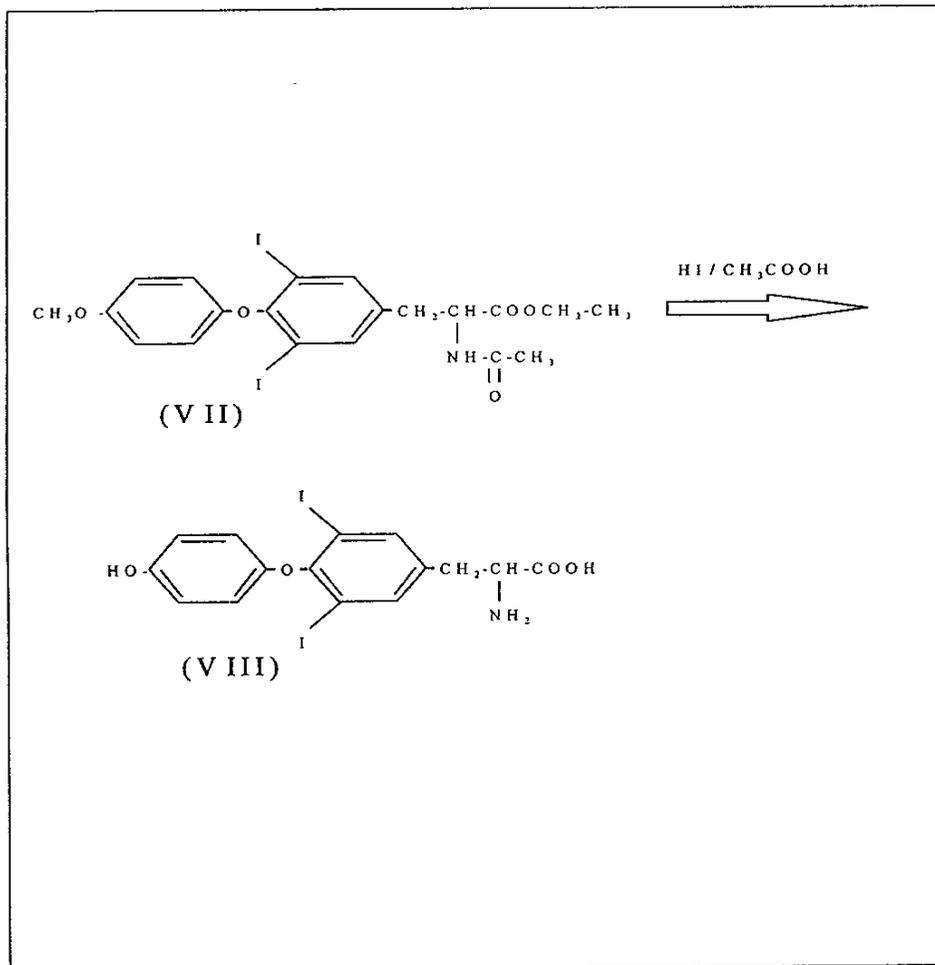


Figura No 23

- La yodinación de VIII con una solución de yodo en etilamina produce L-Tiroxina (IX)

(Figura No 24). (47)

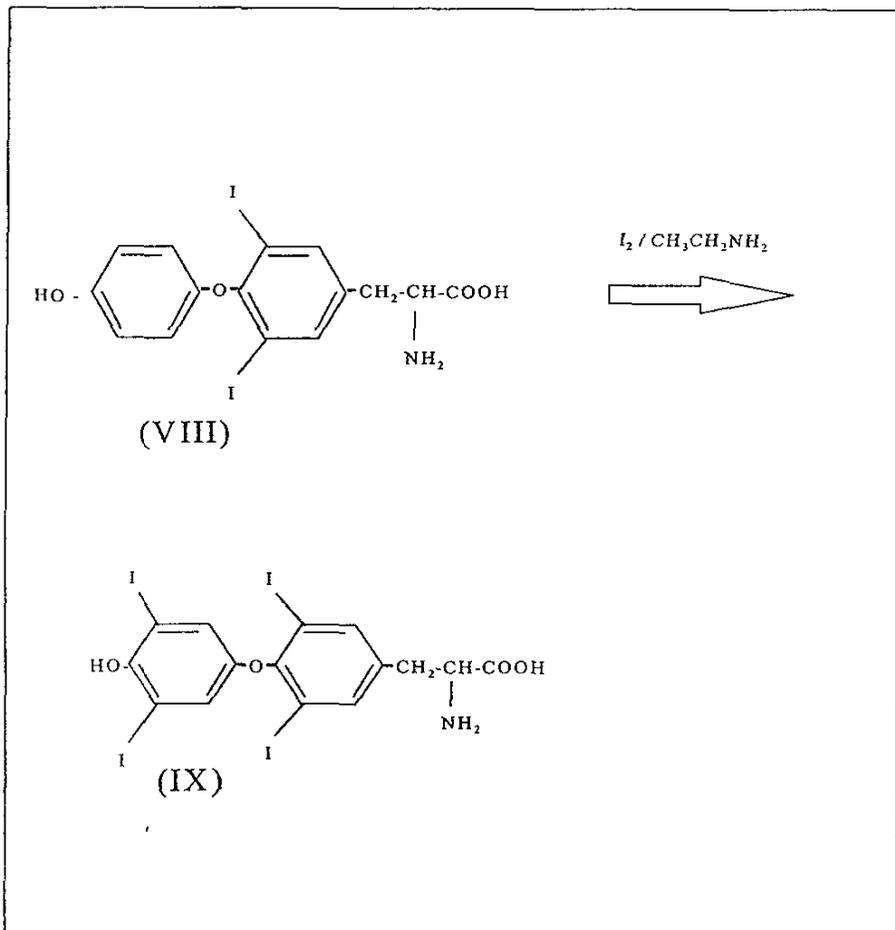


Figura No 24

- La adición de L-Tiroxina a una solución hirviendo de carbonato de sodio 2N produce el producto deseado (X): Sal monosódica de tiroxina (Figura No 25). (47)

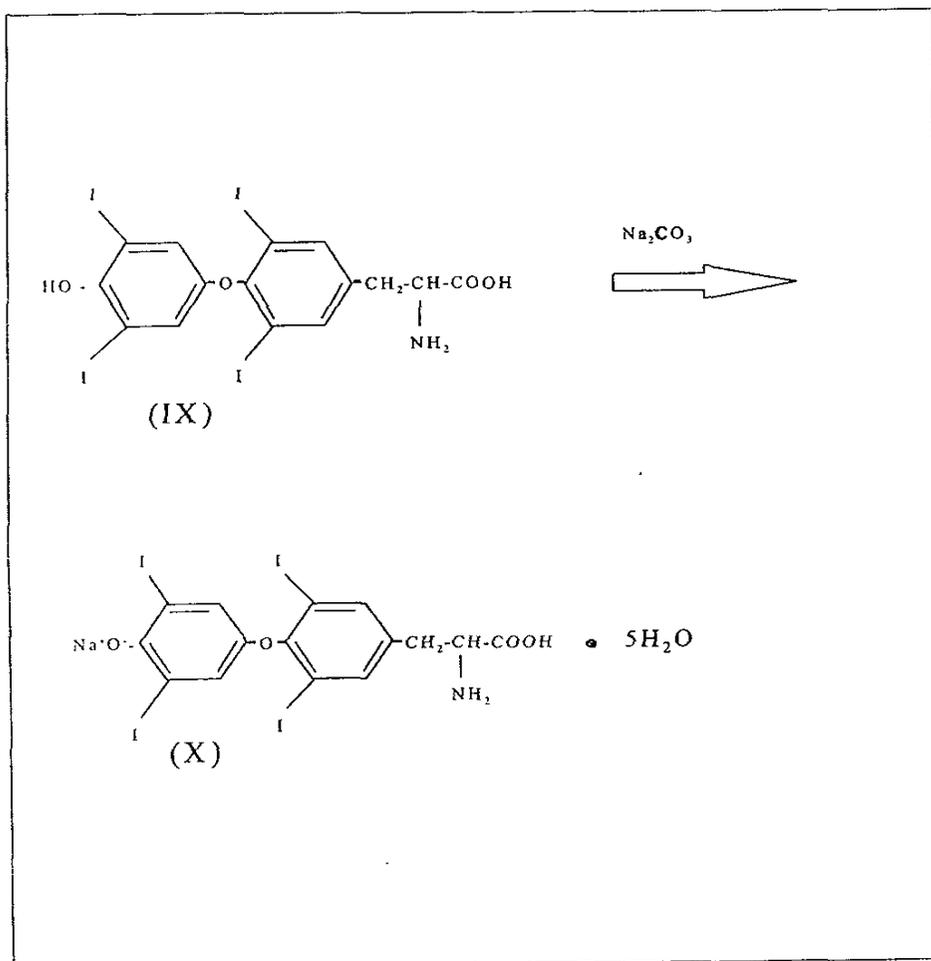


Figura No 25

- Elks y Waller prepararon el isómero D por inversión de 3,5-dinitro-L-Tirosina (estructura No. II, figura No. 17) a la forma D, por tratamiento de II. (47)

6. ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE T₃ Y T₄

6.1. CROMATOGRAFIA

- La Tiroxina es frecuentemente contaminada con Triyodotironina, con polvos tiroideos, con tironinas yodadas y/o tirosinas, y con similares compuestos del suero. Es importante que el sistema cromatográfico empleado sea capaz de separar estos compuestos relacionados. Así, en varias técnicas cromatográficas usadas para evaluar Triyodotironina y Tiroxina contaminada, el R_f, R_t, etc. de estos compuestos relacionados también se reporta cuando es posible. (47)

6.1.1 Cromatografía en Papel o Acetato de Celulosa. (47)

A continuación se reportan algunos valores de R_f para Tiroxina Triyodotironina y compuestos relacionados en diferentes sistemas de solventes

Tabla No 13 VALORES DE R_f DE TIROXINA, ANALOGOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS (CROMATOGRAFIA EN PAPEL)

COMPUESTO	FASE MOVIL											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
T ₁	0.89	0.47	0.45	0.45	0.51	0.43	0.86	0.70	0.28	0.43	0.22	0.07
T ₃	0.91	0.70	0.63	0.65	0.63	0.58	0.86	0.85	0.36	0.78	0.33	0.25
T ₂	0.69	0.06	0.11	0.11	0.68	0.62	0.82	0.85	0.47	---	0.42	---
T ₁	---	---	---	---	---	---	0.87	0.62	---	---	0.35	---
T	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.26	---
T	0.26	---	0.40	0.90	---	---	---	---	---	---	---	0.89
T	0.46	---	0.26	0.25	0.17	0.17	---	---	---	---	---	---
MIT	0.58	0.39	0.18	0.28	---	---	---	---	---	---	---	0.72
DIT	---	---	---	---	---	---	0.67	---	---	---	---	0.59

Fase Movil:

1. n-Butanol : Acido acético 2N (1:1)
2. n-Butanol : Etanol : NH_4OH 0.5N (5:1:2)
3. n-Butanol : Dioxano : NH_4OH 2N (4:1:5)
4. Colidina (vapor NH_4OH con.)
5. n-Butanol : Etanol : NH_4OH 2N (5:1:2)
6. n-Butanol : NH_4OH 2N (5:2)
7. n-Butanol : Acido Fórmico 2N
8. n-Butanol : NH_4OH 6N
9. Isoamyl alcohol : Tert- amyl alcohol . NH_4OH 6N (1:2-upper phase)
10. Tert- amyl alcohol : NH_4OH : Hexano (5:6:1)
- 11 1,1-dimetilpropanol - 1 saturado con NH_4OH
12. Clruo de sodio al 3%

Abreviaturas:

- T_4 : Tiroxina
 T_3 : 3,3',5-Triyodotironina
 T_2 : 3,5- Diyodotironina
 T_1 : 3- Yodotironina
T : Tirosina
I :Yoduro inorgánico
Ty : Tirosina
MIT : 3- Yodotirosina
DIT : 3. 5- Diyodotirosina

6.1.2 Cromatografía en Capa Fina

• La cromatografía en capa fina ofrece algunos avances de la cromatografía en papel, en que las mejores separaciones son generalmente obtenidas con mayor rendimiento. Sin embargo la reproducibilidad en los valores de R_f frecuentemente se dificulta debido a las diferencias en adsorbentes, variaciones de temperatura, tiempo de equilibrio, usadas por diferentes investigadores. De este modo los datos presentados en la siguiente tabla pueden ser considerados en base a estas variables; y el analista podrá suponer para alterar la fase móvil, aunque ligeramente, para efecto de una separación confiable. (47)

Tabla No 14 VALORES DE R_f DE TIROXINA, TRIYODOTIRONINA ANALOGOS Y COMPLESTOS RELACIONADOS. (47)

Compuesto	FASE MOVIL									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T ₁	0.55	0.25	0.38	0.48	1.28	0.89	0.14	0.18	0.24	0.58
T ₂	0.73	0.36	0.46	0.59	1.76	1.13	0.34	0.50	0.30	0.49
T ₃	---	---	0.50	0.66	---	---	0.48	0.58	0.27	0.38
T	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.27
T ₄	0.87	0.75	0.70	0.53	---	---	0.90	0.62	0.31	---
T ₅	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.12
MIT	0.18	---	0.29	0.23	0.67	0.39	0.83	0.07	0.14	0.18
DIT	0.73	---	0.24	0.19	0.15	0.17	0.72	0.04	0.09	0.30

NOTAS. (47)

Fase Móvil	Adsorbente	Detección
1. n- Butanol : Cloroformo (4:7) saturado con NH ₄ OH Atm.	Kieselguhr G	Radioscan
2. NH ₄ OH al 30% (p/v : Metanol : Vloroformo) (0.1 : 2 : 2, v/v)	Sílica gel H	Sulfato cérico arsenito de sodio azul de metileno
3. Tert - amyl alcohol: acetona: NH ₄ OH (25: 8: 7, v/v)	Kieselgel G	Ninhidrina, PdCl ₂
4. Tert - butanol : Tert -amyl alcohol NH ₄ OH : Metiletilcetona: H ₂ O	Sílica Gel Eastman Sheets No. 6060	Ninhidrina, PdCl ₂
5. Tert -amyl alcohol :Dioxano: NH ₄ OH (2: 2: 1) G+	20% sílica gel 80% celulosa MN 300	Ácido sulfanílico diazotizado, PdCl ₂
6. Etanol : Metiletilcetona : NH ₄ OH 2N (1:4:1)	20% sílica gel 80% celulosa MN 300	Ácido sulfanílico diazotizado, PdCl ₂

7. Ác. Fórmico : H ₂ O (1:5)	Polvo de celulosa	Cloruro férrico : ferricianuro : ác. arsenioso
8. Tert-butanol : NH ₄ OH 2N : Cloroformo (376 : 70 : 60)	Polvo de celulosa	Cloruro férrico : ferricianuro : ác. arsenioso
9. Etilacetato : Metanol : NH ₄ OH 2N (100:40: 60 V/V)	Sílica gel G	Sulfato cérico : arsenito de sodio
10. Cloroformo : Metanol : Ác. fórmico (70 : 15 : 15 V/V)	Sílica gel G	No reportado

6.1.3. En Columna

• Como cromatografía en columna es más bien un término no específico para describir el procedimiento de separación, se clasificaron estas técnicas en cuatro tipos específicos:

- i) Intercambio iónico
- ii) Filtración en gel
- iii) Gas-líquido
- iv) Cromatografía líquida de alta resolución. (47)

Estas aplicaciones individuales son descritas en las siguientes secciones.

6.1.4. Intercambio Iónico

- Desde hace muchos años se conocía la utilidad de las resinas de intercambio iónico para la separación de yodoaminoácidos y yoduro inorgánico del suero, pero el método de Pileggi y Col fue el primer método de determinación de T₄ adecuado para el laboratorio. El método halló amplia aceptación y fue considerado por muchos como el método de elección para la determinación de T₄ en suero. Se ha informado de varias modificaciones que le confieren sólo algún aumento de exactitud, pero aumento considerable tanto en rapidez como en comodidad. (61)

Principios:

- 1.-Se diluye el suero con una solución alcalina, en general NaOH 0.1 N para elevar el pH por encima de 11.0 (los primeros métodos recomendaban como diluyente amortiguador acetato que procura un pH final de 4.0); a un pH por encima de 11.0 la Tiroxina se disocia completamente de sus proteínas portadoras, se cree que la ionización del grupo carboxilo (y quizá también del grupo hidroxilo) de la molécula de T₄ facilita su liberación de las proteínas y aumenta su atracción hacia la resina.

- 2.-La muestra diluida se vierte sobre una resina de intercambio aniónico fuertemente básica (en general del tipo Dowex AG-1, X-2). Como la preparación de la resina al igual que la selección de un tamaño de malla adecuado y bien controlado, parecen ser extremadamente críticas, se recomienda el uso de columnas de resina comercialmente preparadas .

Preparación de estas columnas:

- La mayoría de los métodos actualmente emplean columnas de resina en forma de acetato o en forma de hidroxilo, ya que a medida que el suero diluido pasa por la columna, T₄ y los compuestos afines, al igual que proteínas y yoduros, son adsorbidos por la resina de intercambio iónico. La afinidad de la columna por los yoduros y por la mitad de yodo de la molécula de T₄ es mucho mayor que su afinidad por el acetato.

- 3.-La columna se lava con una solución de acetato y alcohol. En general, se emplea la mezcla acetato-alcohol isopropílico (pH= 8.0) o la mezcla acetato-alcohol metílico (pH= 5.5), para eliminar por completo de la columna todas las proteínas del suero, carbonatos y bicarbonatos, con lo cual se impide que el gas CO₂ perturbe la columna cuando se agregue ácido acético en el paso siguiente, T₄, T₃ y yoduros inorgánicos son retenidos por la columna.

- Los métodos en que interviene el paso de lavado alcalino retienen también tironinas y la mayoría de los compuestos orgánicos yodados sobre la resina y por ello requieren un lavado más con ácido acético glacial a pH=5.5 aproximadamente, para eliminar estos compuestos. El lavado con la mezcla acetato-alcohol metílico, separa proteínas, yodotirosinas y muchos compuestos orgánicos yodados con una sola elución, pero no separa carbonatos y bicarbonatos antes de la acidificación.

- 4.-Las columnas se eluyen con una cantidad pequeña y medida exactamente de ácido acético glacial; T₄ y T₃ son retenidas en la parte superior del lecho de resina. La adición de ácido acético glacial las hace emigrar hacia abajo por la columna. Es importante agregar una cantidad exacta de ácido acético glacial pues un exceso causará pérdida de T₄ Se desechan todos los eluentes de los pasos 1 a 4.

- 5.-Se deja escurrir la columna por completo y se agrega una cantidad exactamente medida de ácido acético al 50% a la columna (en la mayoría de los casos 3 ml) para obtener un pH de 1.4 aproximadamente. En estas condiciones es eluido del 80 al 95% de T₄ y T₃ de la columna. La fracción exacta es bastante constante en cada método y depende del tipo de resina usado y de la naturaleza de las soluciones de lavado.

- El eluente de la columna se guarda en un recipiente adecuado, el yoduro inorgánico hasta de 1000 µg/100 ml es retenido por la columna y así no interfiere en el procedimiento.

- 6.-Se agrega una cantidad idéntica de ácido acético al 50% y se guarda el eluente en un recipiente aparte. Este segundo lavado con ácido acético elimina el remanente de las hormonas T₄ y T₃ de la columna. La recogida por separado y el análisis de los dos eluatos proporciona un cuadro de elución que es útil en la detección de muestras contaminadas. Si por ejemplo, el eluato No. 2 contiene más del porcentaje estándar de

T₄ y T₃, se sospechará de contaminación por yoduro exógeno y se desechará el resultado.

- Se determina el contenido de T₄ y T₃ en los dos eluatos directamente por cualquiera de los procedimientos de tipo estándar en que se emplea la reacción entre ión sérico y arsenito sin digestión previa, húmeda o seca.

- 7.-Los eluatos se tratan con una solución de KBrO₃ y KBr, seguida por una acción bien cronometrada de ácido arsenioso y luego del reactivo cérico: aunque T₄ pura tiene capacidad para catalizar la reacción entre ión cérico y ácido arsenioso (si bien en menor grado que los yoduros) la hormona T₄ eluida de una columna tiene poca o ninguna de esta actividad catalítica. Esta falta de actividad puede ser debida a la presencia de sustancias inhibitoras en el eluato, las cuales o bien enlazan Br₂ o son inactivadas por el. Así, el pretratamiento del eluato con otro halógeno como Br₂ podría dar resultado el enlace de los compuestos que de otro modo habrían separado yoduro del ciclo catalítico de la reacción ión cérico con arsenito. (61)

- Los valores normales en el caso de métodos de determinación de T₄ por columna varían entre 3.2 y 6.4 µg/100 ml. Los valores obtenidos por técnicas sin incineración son, en promedio (0.13 µg/100 ml) más altos. (61)

6.1.5. Filtración en Gel

La Técnica de separación por filtración en gel para las yodotironinas puede usarse primeramente para determinar el contenido individual de muestras biológicas. La información de la siguiente tabla indica los sistemas cromatográficos usados para separar los yodoaminoácidos aislados de estas muestras.

Tabla No. 15. Sistemas Cromatográficos de Separación por Filtración en Gel. (47)

MATERIAL DE LA COLUMNA	ELUENTE	COMPUESTOS SEPARADOS
Sephadex G-25 ^(a)	NaOH 0.01 N	DIT, T ₃ y T ₄
Sephadex G-25	Alcohol tert-amílico saturado con NH ₄ OH 2 N	T ₃ y T ₄
Sephadex G-25	NaOH 0.02 N	T ₃ , MIT, DIT, T, TI, (b) T ₃ , T ₃ y T ₄
Sephadex LH-20 ^(a)	Acetato de etilo:metanol: NH ₄ OH 2 N (100:25:10, V/V)	MIT, DIT, T ₃ y T ₄
Sephadex G-25	NaOH 0.1 N	I, T ₃ y T ₄
Sephadex G-15 ^(a)	NaOH 0.02 N	T ₃ y T ₄

^(a)Pharnacia Fine Chemicals. Inc., Piscataway, NJ

(b) 3-yodotironina en adición de 3'.5'-diyodotironina y 3,3'.5'-tryodotironina , también fueron separados

La siguiente tabla muestra los coeficientes de partición de varias tiroquinas y tironinas separadas por columna con sephadex G-25 y sus condiciones de elución. De estos datos puede ser establecida la relación entre la estructura de los compuestos y el volumen de elución.

Tabla No. 16 Valores de Coeficiente de Partición (Kd) Yodotironinas y Compuestos relacionados. (47)

COMPUESTO ^(a)	Kd
T ₁	0.32
MIT	0.36
DIT	0.52
T	0.52
3-yodotironina	0.93
T ₂	1.13
3',5'-diyodotironina	1.95
T ₃	2.35
3,3',5'-triyodotironina	4.40
T ₄	5.20

^(a) 5 mg en 0.5 ml de NaOH 0.02N

6.1.6. Líquida de Alta Resolución (HPLC)

6.1.6.1. Tiroxina

Ensayo:

- a) Fase móvil: Preparar una mezcla de agua y acetonitrilo (65 : 35) que contenga 1ml de H_3PO_4 por cada 1000 ml de solución. Filtrar a través de membrana de filtración millipore, a vacío.
- b) Solución metanólica de NaOH 0.01M: Disolver 400 mg de NaOH en 500 ml de agua, enfriar y añadir 500 ml de metanol y mezclar.
- c) Solución estándar: Disolver una cantidad exactamente pesada de levotiroxina sódica USP RS (solución de referencia) en solución metanólica de NaOH 0.01M y diluir cuantitativamente hasta obtener una solución de concentración conocida de alrededor de 4 μg por ml .
- d) Preparación del ensayo: Transferir alrededor de 10 mg de levotiroxina sódica exactamente pesados a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver en solución metanólica de NaOH 0.01M y llevar a volumen con el mismo solvente y mezclar

- e) Sistema cromatográfico: El equipo cromatográfico es equipado con un detector de U.V. a 225 nm y una columna de 9 mm (diámetro interior) por 30 cm de longitud que contiene empaque L-10 con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Cromatografiar 5 inyecciones del estándar. La desviación del estándar no debe ser mayor de 2.0%
- f) Procedimiento: Separadamente inyectar igual volumen (aproximadamente 50 µl) de estándar y muestra dentro del cromatógrafo. Correr la cromatografía. Calcular la cantidad en mg de Tiroxina en la porción de levotiroxina sódica por la siguiente fórmula:

$$(798.86/776.87)(2.5)(C)(rv/rs)$$

En donde 798.86 y 776.87 son los pesos moleculares de levotiroxina sódica y levotiroxina respectivamente. C es la concentración en µg por ml de levotiroxina USP del estándar de referencia y rv y rs es la respuesta del pico de la preparación de la muestra y del estándar respectivamente. (62)

6.1.6.2. Triyodotironina

- a) Fase móvil: Preparar una mezcla de agua y acetonitrilo (70 : 30) que contenga 5 ml de H₃PO₄ en cada 1000 ml de solución.

- b) Solución metanólica de NaOH 0.01M: Disolver 400 mg de NaOH en 500 ml de agua, enfriar y añadir 500 ml de metanol y mezclar.
- c) Solución estándar: Disolver una cantidad exactamente pesada de liotironina USP RS (solución de referencia) en solución metanólica de NaOH 0.01M y diluir cuantitativamente hasta obtener una solución de concentración conocida de alrededor de 5 µg por ml.
- d) Preparación del ensayo: Transferir alrededor de 12.5 mg de liotironina exactamente pesados a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver en solución metanólica de NaOH 0.01M y llevar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Pipetear 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con solución metanólica de NaOH 0.01M y llevar a volumen con el mismo solvente y mezclar
- e) Sistema cromatográfico: El equipo cromatográfico es equipado con un detector de U.V. a 225 nm y una columna de 9 mm (diámetro interior) por 30 cm de longitud que contiene empaque L-10 con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Cromatografiar 5 inyecciones del estándar. La desviación del estándar no debe ser mayor de 2.0%
- f) Procedimiento: Separadamente inyectar igual volumen (aproximadamente 50 µl) de estándar y muestra dentro del cromatógrafo. Correr la cromatografía, y medir la respuesta del mayor de los picos. Calcular la cantidad en mg de $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ en la porción de Triyodotironina por la siguiente fórmula:

$$(672.96/650.98)(2.5)(C)(rv/rs)$$

- En donde 672.96 y 650.98 son los pesos moleculares de Triyodotironina sódica y Triyodotironina respectivamente. C es la concentración en μg por ml de Triyodotironina USP del estándar de referencia y rv y rs es la respuesta del pico de la preparación de la muestra y del estándar respectivamente. (62)

6.2. POLAROGRAFIA

- a) Aparatos y Condiciones Polarográficas:

Un analizador polarográfico se equipa con un regulador de gota en conjunto con tres electrodos: de mercurio, calomel saturado y uno auxiliar de alambre de platino. El regulador de gota se coloca a un segundo y el electrodo de gota de mercurio a flujo de 80 mg/seg. El tamaño de la columna de mercurio es de 70 cm.

Otras condiciones son:

- El rango común de 1-5 μamp ; la amplitud del pulso de 100 mv; la velocidad de 5 mv/seg. Rango de potencial de la corrida en volts: yodato de 0.9 a 1.5 y yodoaminoácidos de 0.6-1.7.
- Todos los programas son impresos en un registrador X-Y, un pHmetro adecuado en combinación con un electrodo de vidrio saturado de calomel.

Reactivos:

- Todos los reactivos se usan en grado reactivo a menos que se especifique otra cosa. Se utiliza carbonato de potasio purificado para eliminar yoduros: Se disuelven alrededor de 100 g de carbonato de potasio en 200 ml de agua, agregar 25 g de resina intercambiadora de iones malla 20-50 y agitar por 30 min. Filtrar y evaporar a sequedad en una parrilla caliente y calentar a 675° durante 25 minutos, entonces enfriar a temperatura ambiente.

- Los aminoácidos yodados usados fueron: Tiroxina, Triyodotironina, Diyodotironina, y Monoyodotirosina. La resina intercambiadora de iones que se usa es AG 1X 2⁶ (malla 200-400); QAE Sephadex 25⁷ y SP-Sephadex C-25⁷.

- b) Preparación de soluciones:

Solución Stock.- Disolver 1.6860 g de yodato de potasio en un lt de agua. La solución estándar de yodatos contiene 1000 µg/ml de yodo.

- Solución Estándar.- Diluir con agua pasando una alícuota de la solución stock de yodatos para conseguir una concentración de yodo de 10 µg/ml.

- Pipetear 10 ml de esta solución en un matraz de 100 ml conteniendo 8 g de carbonato de potasio, disolver en aproximadamente 20 ml de agua. Entonces añadir 1 ml de agua de bromo. Agregar 10 ml de sulfito de sodio para eliminar el exceso de bromo, mezclar y llevar a volumen de aforo.

Las soluciones estándar de Tiroxina y de Triyodotironina son preparadas de la misma manera.

Agregar 10 mg de compuesto exactamente pesados por separado en un matraz volumétrico de 10 ml, agregar alrededor de 5 ml de agua y entonces añadir goteando hidróxido de sodio 1.0 N para disolver las sales de aminoácido. Diluir al volumen con agua y mezclar. Proteger de la luz.

- Electrolito Soporte para Triyodotironina y Tiroxina:

Disolver 5.3 g de carbonato de sodio en aproximadamente 30 ml de agua. Entonces agregar 20 ml de 2-propanol, 1.0 g de bromuro de tetrabutilamonio y 10 ml de solución acuosa saturada de sulfito de sodio y 10 ml de etilendiaminotetraacetato disódico, diluir a 100 ml con agua y mezclar, ajustar a pH= 11.6 con hidróxido de sodio 5.0 N.

- Solución de Elución:

Solución A.- Contiene hidróxido de sodio 0.02 N en agua.

Solución B.- Disolver 12.1 g de tris(hidroximetil)aminometano y 11.8 g de ácido succínico en un lt de agua. Ajustar a pH= 8.7 con hidróxido de sodio 1.0 N.

Solución C.- Disolver 12.1 g de yodo y 11.8 g de ácido succínico en un litro de 2-propanol al 30% (v/v) en agua. Ajustar el pH aparente a 8.7 con una solución de 4 g de hidróxido de sodio en un litro de 2-propanol al 30% (v/v) en agua.

- Solución D.- Disolver 12.1 g de yodo y 11.8 g de ácido succínico en un litro de 2-propanol al 30% (v/v) en agua. Ajustar el pH aparente a 6.3 con una solución de 4 g de hidróxido de sodio en un litro de 2-propanol al 30% (v/v) en agua.

- Solución E.- Ácido acético 2.5 M en agua

- Solución F.- Ácido acético 12 M en agua

- c) Preparación de la Columna:

Las columnas de plástico de 1 cm de diámetro son empacadas como sigue:

Columna 1.- Se llena a una profundidad de 4 cm con QAE-Sephadex A-25 en hidróxido de sodio 0.02 N.

Columna 2.- Se llena a una profundidad de 4 cm con una mezcla de 40% de SP-Sephadex C-25 y 60% de QAE-Sephadex A-25 en solución B.

Columna 3.- Se llena a una profundidad de 1 cm con resina 1 X 2 Ag malla 100-200 en ácido acético 7 M en agua. Colocar pequeños pedazos de lana de vidrio en el tope de la resina.

- d) Determinación de Yodo:

Pesar y moler a polvo fino no menos de 20 tabletas. Pesar una porción de polvo conteniendo alrededor de 60 mg de tiroides en un crisol. Mezclar con 4 g de carbonato de potasio. Colocar el crisol en una mufla precalentada a 675-700° por 25 minutos. Enfriar, disolver el residuo en 20 ml de agua caliente y filtrar en un embudo a través de lana de vidrio a un matraz volumétrico de 100 ml. Lavar el crisol con dos porciones adicionales de agua caliente, añadir estas porciones al embudo y filtrar al matraz de 100 ml, añadir 1 ml de agua de bromo, mezclar, añadir 20 mg de sulfito de sodio y mezclar. Enfriar a temperatura ambiente y diluir al volumen.

- e).- Ensayo individual de cada tableta:

Pesar y moler a polvo fino cada tableta. Pesar una porción de polvo conteniendo alrededor de 15 mg de tiroides en un crisol. Mezclar con 1 g de carbonato de potasio. Colocar el crisol en una mufla precalentada a 675-700° por 25 minutos. Enfriar, disolver el residuo en 10 ml de agua caliente y filtrar en un embudo a través de lana de vidrio a un matraz volumétrico de 25 ml. Lavar el crisol con 2 porciones adicionales de 5 ml de agua caliente, añadir estas porciones al embudo y filtrar al matraz de 100 ml. Añadir 1 ml de agua de bromo, mezclar, añadir 20 mg de sulfito de sodio y mezclar. Enfriar a temperatura ambiente y llevar al volumen.

- f).- Procedimiento Polarográfico:

Polarografiar individualmente la composición de la solución del ensayo y el comportamiento de la solución del estándar de yodatos como sigue: Añadir alrededor de 10 ml de la solución a ser analizada a la celda polarográfica. Deaerear por 5 minutos con nitrógeno y entonces polarografiar usando las condiciones descritas. Medir la altura del pico de la muestra y la altura del pico del estándar, que ocurre aproximadamente a 1.18 y contra el electrodo de calomel y calcular el % de yodo en la muestra.

- g).- Determinación de Tiroxina y Triyodotironina:

Pesar y moler a polvo fino no menos de 20 tabletas. Pesa una porción de polvo que contenga alrededor de 0.2 g de tiroides en un vial con tapa de polietileno con rosca. Agregar 1.5 g de hidróxido de bario octahidratado y 4 ml de agua.

Cerrar el vial fuertemente, agitar vigorosamente para mezclar el contenido y colocar en un horno a 95° por 6 horas. Transferir el contenido del vial con ayuda de agua a un matraz volumétrico de 25 ml, enfriar a temperatura ambiente, diluir al volumen y mezclar. Permitir algún precipitado para fijar. Etiquetar esta solución como solución muestra.

A otro matraz de 25 ml agregar 100 µl de cada solución estándar de Tiroxina y Triyodotironina, 1.5 g de hidróxido de bario y aproximadamente 20 ml de agua. Mezclar y llevar entonces a volumen. Etiquetar esta solución como solución estándar. Correr

15 ml de la solución en el sistema cromatográfico de la misma forma que la solución muestra.

Alimentar la columna 1 con una alícuota de 15 ml de solución muestra y lavar la columna con 10 ml de solución B hasta que el pH del eluato sea de 8.7. Descartar este eluato. Colocar la columna 1 de modo que eluya dentro de la columna 2, que eluya en la columna 3 que eluya dentro de un matraz. Eluir con 20 ml de solución C. Quitar la columna 3 que ahora retiene Triyodotironina. Colocar una nueva columna 3 bajo la columna 2 y 1 y eluir con 20 ml de solución d.

Quitar la columna 3 que ahora retiene Tiroxina. Lavar ambas columnas con 5 ml de solución E y descartar los lavados.

Eluir Triyodotironina y Tiroxina de las columnas individuales dentro de un evaporador de vidrio y lavar con 5 ml de solución F. Evaporar los eluatos a sequedad a 60° con una corriente de nitrógeno.

Guardar los residuos obtenidos para las soluciones estándar de Triyodotironina y Tiroxina, para usarlos después.

Disolver el residuo de la muestra en 5 ml de electrolito soporte para Triyodotironina y Tiroxina y transferir a la celda polarográfica. Lavar el plato evaporador con una porción de 3 y 2 ml de electrolito soporte para Triyodotironina y Tiroxina y transferir a la celda polarográfica.

Burbujear nitrógeno a la celda por 5 minutos y polarografiar con las condiciones descritas.

Agregar la solución de la celda polarográfica conteniendo la muestra al plato evaporador, conteniendo el residuo del estándar apropiado (Tiroxina o Triyodotironina) y agitar para disolver. Transferir cuantitativamente la solución a la celda, lavar el plato evaporador con solución en la celda y transferir a la celda. Burbujear nitrógeno por 3 minutos y polarografiar usando las mismas condiciones que antes. Calcular el % de la hormona en la muestra por el método de adiciones estándar. (30)

7. PRUEBAS FUNCIONALES PARA LA CAPTACIÓN DE YODO

7.1. CAPTACIÓN DE YODO

- Esta prueba mide la avidéz de la glándula tiroides por el yodo, la cual aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. (3, 4)
- La tiroides concentra y almacena yodo en forma selectiva. Las glándulas salivales, la mucosa gástrica y los riñones concentran yodo pero no lo pueden almacenar y no hay acumulación de yodo radiactivo en estos órganos. (4)
- La dosis de radioisótopo que se administra varía entre 5 y 50 microcuries de acuerdo con el aparato empleado para la medición. La radiactividad sobre el área debe ser medida a intervalos fijos (3, 6 ó 24 horas). (3, 4, 7)
- Una centelleografía sobre la glándula pone de manifiesto zonas de actividad aumentada o disminuida. Si es bloqueada la actividad de I^{123} . Puede usarse Tecnecio Tc^{99m} para obtener una centelleografía.
- La supresión de la captación después de la administración de 100 μg de Triyodotironina diariamente durante varios días, indicará si la zona es autónoma o dependiente de la hormona estimulante de la tiroides. La administración de TSH durante dos o más días, con un aumento en la captación de I^{123} , sobre las cifras bajas de

control. Indica la presencia de tejido tiroideo y como consecuencia que la captación baja es causada por la falta de TSH. Sin embargo, la disponibilidad de las pruebas para la medición de TSH ha hecho esta prueba primordialmente obsoleta. (37)

- La captación de yodo radiactivo refleja la capacidad de la tiroides para almacenar yodo. Para ello se administra una dosis de isótopo, cuyo porcentaje de acumulación en la tiroides se determina por gammagrafía. (7)

- Los barridos de la tiroides pueden realizarse con varios isótopos como I^{131} y I^{125} . El tecnecio en forma de Tc^{99m} pernectato, puede utilizarse para los barridos y las pruebas de captación puesto que el ión es captado igual que el yodo, aunque no experimenta ningún proceso de organificación. Los barridos proporcionan información útil respecto al tamaño, forma y posición de la glándula tiroidea y facilitan la identificación y *localización del tejido tiroideo funcional* en centros ectópicos o metastásicos. Además, pueden utilizarse barridos tiroideos para reconocer áreas de mayor o menor síntesis hormonal y permitir la clasificación funcional de los nódulos en bocios tóxicos <calientes> y <fríos>. Los nódulos fríos que representan zonas de mayor captación, resultan típicos de los quistes, adenomas y carcinomas. Los nódulos hiperfuncionales o calientes suelen ser benignos, aunque en algunas ocasiones pueden resultar malignos. (7)

7.2. GAMMAGRAMA DE LA TIROIDES

- Las técnicas de gammagrafía requieren altas dosis de I^{131} que permitan la acumulación, generalmente a las 24 horas de 10 a 30 μ curies del isótopo en la glándula. La tiroides capta normalmente una tercera parte de la dosis administrada y las dos terceras partes se excretan por la orina. Para una gammagrafía adecuada se requieren de 90 a 100 μ curies habitualmente. (4)
- El objeto del gammagrama consiste en descubrir áreas de función tiroidea irregular que representan nódulos calientes o fríos de acuerdo con su capacidad de captar I^{131} . (3, 4)

7.3. YODO PROTEICO Y YODO UNIDO A PROTEÍNAS

- El cálculo de los niveles de hormonas tiroideas en la circulación resulta posible gracias al desarrollo en la década de 1940 del método del yodo ligado a proteínas (PBI). En el suero de los individuos normales existen pequeñas cantidades de yodo no hormonal; en la mayoría de circunstancias clínicas, entre 80 y 90% del yodo ligado a proteínas se deriva de la Tiroxina. Esta forma de yodo que tiene un ámbito de valores comprendido entre 4 y 8 μ g/dl principalmente es un reflejo de la concentración total de T_4 puesto que la concentración sérica total de T_3 en el suero expresada en términos del yodo sólo llega aproximadamente a 0.1 μ g/ml. El procedimiento del yodo ligado a proteínas implica la transformación del yodo orgánico ligado a yodo inorgánico por

digestión ácida o incineración alcalina y subsiguiente cuantificación del yodo inorgánico. El yodo liberado cataliza la reducción de una solución ácida de cerato por el arsénico trivalente y la velocidad de decoloración de la solución es proporcional a la cantidad del yodo presente. El principal problema con este método reside en las elevaciones falsas debidas a la contaminación por yodo orgánico o inorgánico. En tales circunstancias el valor de PBI resulta nulo como cálculo del nivel de Tiroxina en la circulación. Aunque el procedimiento del PBI ha sido prácticamente abandonado, puede resultar todavía útil en ciertas situaciones clínicas, como por ejemplo, la tiroiditis. (7)

Tabla No. 17. SUBSTANCIAS QUE CONTIENEN YODO Y QUE PUEDEN ELEVAR EL YODO PROTEICO

SUBSTANCIA	EMPLEO	DURACION DE LA ELEVACION
Cholografín	Colecistografía	15 semanas
Diodoquin	Amebicida	Más de 10 días
Diodrast	Pielografía	2 meses (intravenosa)
Dionosil	Broncografía	1-5 meses
Entero-Vioform	Amebicida	2-3 meses
Floraquin	Tratamiento de vaginitis	2-4 semanas
Hippuran	Pielografía	1-2 semanas
Hypaque	Pielografía	4-7 días
Ioquin	Tratamiento de dermatitis seborreicas	-----
Itrumil	Medicamento antitiroideo	Varios meses
Lipiodol	Broncografía	Más de 2 años
Miokon	Urografía intravenosa	1-2 semanas
Neo-Iopax	Pielografía	1-2 semanas
Orabilex	Colecistografía	6-9 semanas
Organidin	Medicamento mucolítico	Más de 2 días
Pantopaque	Mielografía	Hasta 5 años
Priodax	Colecistografía	2-12 meses
Salpix	Salpingografía	Más de 2 semanas
Skiodan	Urografía intravenosa	1-2 semanas
Telepaque	Colecistografía	52 días
Teridax	Colecistografía	Hasta 30 años
Urokon	Pielografía	1-2 semanas
Yodo inorgánico	So. Lugol, expectorantes, etc.	3 días a 3 semanas

* Tomado de Diagnostic Laboratory Test Manual, Bio-Science Laboratory, Van Nuys, California, 1968.

* Los nombres comerciales son los registrados en los Estados Unidos de América. (4)

7.4. YODO EXTRAIBLE CON BUTANOL

- Este método es un refinamiento de la determinación del yodo proteico. Corrige las elevaciones producidas por: (3, 4, 7)

1) Yodo inorgánico

2) Precusores endógenos de la Tiroxina no calorígenos (mono y diyodotirosina)

3) Algunas sustancias orgánicas yodadas que se administran al paciente (ver tabla No 17).

- Man y Col., en 1951 advirtieron que el alcohol n-butílico o n-butanol tiene dos propiedades en las cuales puede basarse un método para la mejor determinación de Tiroxina en suero. En primer lugar, es un excelente disolvente de las yodotironinas Tiroxina y Triyodotironina. Segundo, puede escindir un enlace de adsorción, no puede escindir un enlace de péptido. Así, pues, si, en vez de medir el contenido de yoduro de un precipitado de proteínas del suero, se midiera el contenido de yoduro de un extracto en butanol de un precipitado proteínico de suero, se habría excluido la yodoproteína de este extracto y de este modo se habría resuelto el problema de las yodoproteínas. Sin embargo, como los extractos de suero en n-butanol contienen también yoduros y yodotirosinas (MIT y DIT) todavía hay un trabajo que hacer para la aplicación de este procedimiento.

- La resolución de los problemas del yoduro y la yodotirosina basada en la solubilidad diferencial de yodotirosina y yodotironina en álcalis, era un instrumento que estaba a la

mano. Mientras que las yodotirosinas son muy solubles en álcalis, las yodotironinas no lo son y los lavados con álcalis acuosos podrían también separar yoduros.

- Las interferencias por yodoproteínas, yodotirosinas y yoduro inorgánico pueden ser evitadas todas ellas por medición del contenido de yoduro de los extractos de precipitados de proteínas del suero por butanol lavados en álcali. Los extractos de suero acidificado en butanol se lavarán por ello en hidróxido sódico 3.8 N con 5% de carbonato sódico. Los extractos resultantes purificados tanto de yoduros como de yodotirosinas, se esperaba contuvieran sólo Tiroxina y Triyodotironina (Los extractos se evaporan a sequedad y se analizan para determinar el contenido por procedimientos idénticos a los enumerados para PBI). Estas esperanzas fueron confirmadas y se halló que el yodo extractable en butanol o IEB, en sujetos normales variaba entre 3.2 y 6.4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

- Al examinar la misma muestra de suero, la diferencia entre los valores de PBI e IEB ha de ser despreciable, teóricamente, en ausencia de las sustancias contaminantes yodotirosina, yodoproteína y yoduro o de las tres. De hecho, sin embargo, el valor de IEB es, en promedio, alrededor de 20% más bajo. Si la diferencia observada excede de 20% ha de sospecharse la presencia de yodocompuestos anormales.

- La determinación de IEB nunca ha gozado de gran popularidad a pesar de su atractivo teórico, por ser muy engorroso y estar sujeta a considerable error experimental.

El desarrollo reciente de otros métodos de determinación de Tiroxina en suero indudablemente hará aún menos popular dicha determinación. (61)

7.5. CAPTACIÓN DE TRIYODOTIRONINA POR ERITROCITOS O POR ESPONJA DE RESINA

- Ambos procedimientos son variantes de la misma prueba. Tienen una precisión diagnóstica del 80%.
- A una muestra de sangre se le agrega Triyodotironina radiactiva y se determina la captación de radiactividad por los eritrocitos o por la resina. Los resultados no son afectados por dosis bajas de yodo o de sustancias yodadas. (3, 4)
- La captación de Triyodotironina proporciona esencialmente información sobre los centros libres de TBG. En este contexto, el término T_3 indica el marcador radiactivo usado para la determinación y no la medición de Triyodotironina (T_3). Al realizar un ensayo de captación de T_3 , se añade T_3 marcada radiactivamente a la muestra del plasma y se deja equilibrar con ciertos materiales inertes, como resinas, que absorben el marcador de forma inespecífica. La T_3 marcada radiactivamente se divide entre la muestra y el absorbente, según el número de centros no ocupados presentes en la molécula (proteína fijadora de la tiroides).
- La captación de T_3 por el material absorbente, por tanto, es inversamente proporcional al número de centros de fijación libres de TBG. (3, 7)

- Es particularmente útil en los niños y en mujeres embarazadas, así como en los casos en que el yodo proteico o la Tiroxina en columna están contaminados por yodo orgánico que se haya administrado al paciente. Además tiene la ventaja de realizarse in vitro, y por tanto, no se produce irradiación alguna del enfermo. (3)
- Se encuentran cifras elevadas de los pacientes que estén recibiendo anticoagulantes, prednisona, difenilhidantoína o salicilatos o en los que tienen nefrosis, hepatopatías graves, retención de dióxido de carbono (enfisema pulmonar), acidosis, hipoproteinemia idiopática o cánceres avanzados.
- En el embarazo, con la administración de estrógenos y en la hiperproteinemia se observan cifras bajas. (4)

7.6. FTI Y TIROXINA LIBRE

- Esta prueba mide la fracción metabólicamente efectiva de Tiroxina circulante. Si se efectúa en forma apropiada, es el mejor estudio para cuantificar hormonas tiroideas, ya que no es afectada por problemas de fijación, enfermedades crónicas, etc. Sin embargo, todavía no se puede hacer en todas partes..
- Para cuantificar la Tiroxina libre se han desarrollado varios métodos que incluyen la filtración sobre gel, la ultrafiltración y la diálisis al equilibrio. En esta última técnica se añaden al suero pequeñas cantidades de T₄ marcada radiactivamente y se supone que la

Tiroxina radiactiva y la Tiroxina endógena se comportan en la misma forma. La T_4 libre se separa de la ligada por diálisis y se determina la radiactividad en el dializado, obteniéndose la llamada fracción dializable. El producto de la concentración de T_4 total, determinado por técnicas estándar, y la fracción dializable dan la concentración de Tiroxina libre. (7)

- El producto de Tiroxina y la captación de Triyodotironina por resina ($T_4 \times$ captación de T_3) por lo general (no siempre) corrige las anomalías de fijación de Tiroxina. Si se dispone de la determinación de T_4 libre, es innecesario este cálculo. (37)

Radioinmunoensayo

- a) Tiroxina: Esta prueba mide la Tiroxina por radioinmunoensayo. También es afectada por los estados alterados del enlace de la Tiroxina.
- La Tiroxina por radioinmunoensayo tan poco afectada por el yodo, emplea un anticuerpo contra la Tiroxina específicamente inducido en animales para su uso en este ensayo. En general pueden obtenerse fácilmente antisueros contra Tiroxina y estos presentan una especificidad satisfactoria para L-Tiroxina, aunque normalmente reaccionan de forma cruzada con D-Tiroxina. Por otras partes, hay que eliminar las interferencias provocadas in vitro por las proteínas fijadoras del suero; esto puede conseguirse utilizando agentes bloqueadores tales como tiomerisol, salicilato y ácido 8-anilino-1-naftalensulfónico (ANS), o desnaturalización por calor. Por ejemplo, con el método de Chopra (1972), se utiliza el ANS para bloquear la unión de la Tiroxina con TBG, al mismo tiempo que se emplea un tampón de barbital para inhibir el enlace entre

Tiroxina y TBPA. Las ventajas de la Tiroxina (RIA) incluyen su sensibilidad y la eliminación del paso de extracción. El intervalo de valores de referencia de la Tiroxina (RIA) en adultos varía aproximadamente entre 5.5 y 12.5 $\mu\text{g/dl}$ (72 a 163 mmol por litro) como la Tiroxina. (7)

b) Triyodotironina: Esta prueba recientemente disponible es de valor para el diagnóstico de tirotoxicosis con valores normales de Tiroxina (tirotoxicosis por Triyodotironina) y en algunos pacientes con bocio nodular tóxico. Disminuye con rapidez en los estados de desnutrición, enfermedad crónica, reducción de peso, dietas, etc. (7, 37)

Tabla No 18 Valores comparativos de las pruebas eritroplasmáticas. (3)

Prueba	Normal	Hipertrófico	Hipotrófico
PBI ¹³¹ (% dosis/litro plasma)	0.07 - 0.15 % (0.10)	0.20 - 5.60 %	-----
Indice Conversión (%precipitado plasma)	31.08 - 0.15%	77.95% ± 11.6	11.5% ± 2.6
Hamolsky (eritrocitos)	12 - 17%	>17%	< 12%
Ira - 400 (resina)	35 ± 2.2	53% ± 7.8	27% ± 3.3
Indice T ₃	-----	-----	-----

7.7. PRUEBAS INESPECIFICAS

7.7.1. Metabolismo Basal

• El metabolismo basal (MB) fue la primera prueba que se empleó para valorar la función de la tiroides. Mide el consumo de oxígeno e indica los cambios energéticos tisulares en general. Su precisión en el diagnóstico es de 50 a 70% y depende en gran parte del cuidado con que se hace la prueba. (4)

Normalmente el MB en un adulto joven importa, por término medio, 40 calorías/metro cuadrado de superficie corporal / hora (8.3 litros de O_2 / m^2 / hora). (3)

Tipicamente se registran aumentos del MB en el hipertiroidismo (enfermedad de Basedow, adenoma tóxico, etc.) hasta 60 a 100% sobre él pero no tienen valor como índice funcional tiroideo ya que el MB se observa aumentado por otras causas. (3, 27)

Se observan cifras elevadas del metabolismo basal:(4)

- Con el aumento de actividad
- Después de ingerir alimentos.
- Después de fumar
- Con la ansiedad
- En la hipertensión
- En la insuficiencia cardiaca congestiva
- Con la fiebre
- En las anemias
- En las neoplasias
- En el enfisema

- En la perforación del tímpano
- En los trastornos neuromusculares
- Con metabolímetros en malas condiciones
- Los descensos del MB se relacionan más estrechamente con casos de hipotiroidismo hasta 40% abajo del valor normal aunque también se observan cifras bajas en la desnutrición, la inanición, la nefrosis, las enfermedades de Addison, si se ingieren líquidos en mal estado y consecuentemente la captación del dióxido de carbono por el metabolismo es inadecuado. (4, 27)

7.7.2. Prueba del Reflejo del Tendón de Aquiles

- Esta es una prueba clínica de selección, insuficiente por sí misma para el diagnóstico del hipotiroidismo, pero de utilidad para seleccionar a los individuos normales. El aparato mide la velocidad del reflejo del tendón de Aquiles, el cual se golpea con el martillo estando el paciente de rodillas; la velocidad se mide en milisegundos.
- Se observa disminución de la velocidad en pacientes a los que se está administrando sulfato de dextroanfetamina, cortisona o HACT, salicilato en dosis altas, estrógenos y adrenalina, así como en los padecimientos neuromusculares, insuficiencia cardíaca congestiva, uremia, hipoproteinemia, enfisema grave y estados de ansiedad. (4)
- El tiempo de relajación se encuentra frecuentemente prolongado en el hipotiroidismo, embarazo, diabetes, senectud, etc. En el hipertiroidismo es rápido. Aunque carece de

especificidad esta prueba es de valor para seguir la respuesta al tratamiento. Los valores normales son de 200 a 280 milisegundos. (4)

7.7.3. Pruebas Bioquímicas

a) Colesterol

Las cifras de colesterol pueden variar en los trastornos de la función tiroidea, pero están generalmente elevadas en el hipotiroidismo y descienden rápidamente con el tratamiento.

(4,37)

En el hipotiroidismo se observan cifras superiores a 300 mg/ 100ml y en el hipertiroidismo la colesterinemia desciende por debajo del límite inferior normal (150 mg/100ml). (3)

- Se observan elevaciones en las hipercolesterolemias, cualquiera que sea su causa, y cifras bajas en las dietas restrictivas y en la cirrosis y la hepatitis infecciosa. Cifras normales de 150 a 250 mg por 100 ml de suero. (4, 37)

b) Creatinofosfoquinasa

- Valores normales hasta 1 μ l/ml de suero. (4)

Excreción Urinaria tardía de I^{131}

- Los órganos que eliminan yodo son principalmente el riñón y la tiroides, aproximadamente el 30% lo capta la tiroides y el resto lo excreta el riñón. La suma de lo captado por la tiroides y lo excretado por el riñón en 24 horas debe ser aproximadamente el 100% de la dosis administrada. Normalmente es cuando menos del 90%. Una excreción urinaria de menos de 40% indica aumento de la captación por la

tiroides, mientras que cifras mayores de 80% sugieren captación insuficiente. Estos resultados dependen naturalmente de que la función renal sea normal. (4)

• c) Proteínas Séricas o Plasmáticas Unidas a T₃ y T₄

Existen algunas sustancias que producen cambios en los niveles de globulina y prealbúmina ligada a las hormonas tiroideas y otras que afectan la capacidad de unión desplazando la Tiroxina de la proteína (dilantina y salicilatos) (ver tabla No 19). (4)

Tabla No 19.

PROTEÍNA UNIDA	AUMENTADA EN	DISMINUIDA EN
Globulina	Hipotiroidismo Embarazo Terapia estrogénica Anticonceptivos bucales Defectos genéticos e idiopático Hepatopatías Tratamiento prolongado con perfenazina	Androgenos y esteroides anabólicos Síndrome nefrótico Hipoproteinemia acentuada Defectos genético e idiopático Hepatopatías Acidosis no compensada Dilantina*
Prealbúmina	Ninguno informado	Tirotoxicosis Enfermedad y traumatismos graves Cirugía Parto Grandes dosis de salicilatos*

Tomado de Diagnostic- Laboratory Test Manual Bio- Science Laboratory Van Nuys, California 1968.

8. PRESENTACIONES FARMACEUTICAS

- No se conocen medicamentos en el mercado mexicano que contengan como ingrediente activo sólo Tiroxina. (63)

NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	CONTENIDO DE ACTIVO	FABRICADO POR	FORMA FARMACEUTICA
Cynomel	L-Triyodotironina	25 µg	Smith Kline& French	Tabletas
Cynoplus 1	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	30 µg de T ₄ y 7.5 µg de T ₃	Smith Kline& French	Tabletas
Proloid-S 1	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	30 µg de T ₄ y 7.5 µg de T ₃	Smith Kline& French	Tabletas
Cynoplus 2	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	60 µg de T ₄ y 15 µg de T ₃	Smith Kline& French	Tabletas
Proloid-S 2	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	60 µg de T ₄ y 15 µg de T ₃	Smith Kline& French	Tabletas
Cynoplus 3	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	120 µg de T ₄ y 30 µg de T ₃	Smith Kline& French	Tabletas
Proloid -S 3	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	120 µg de T ₄ y 30 µg de T ₃	Smith Kline& French	Tabletas
Novotiral	L-Tiroxina ó T ₄ +L-Triyodotironina ó T ₃ y sus sales sódicas	100 µg de T ₄ y 20 µg de T ₃	Merck	Tabletas

(63).

9. BIODISPONIBILIDAD

9.1. VIAS DE ADMINISTRACION

- Tiroxina y Triyodotironina:
- Vía oral - En adultos jóvenes y de edad media. ,
- Vía intravenosa: En niños y los neonatos incapaces de tomar medicación por vía oral (63)

9.2. ABSORCION

- Cuando se administra yodo por vía oral la absorción intestinal se inicia en unos cuantos minutos y se completa en menos de dos horas. La absorción se retarda en casos de retención gástrica y después de la administración de metales pesados. (4)
- En el intestino el yodo orgánico puede ser convertido en yodo inorgánico o, como en el caso de la Tiroxina, absorberse intacto a través de la mucosa intestinal. (4)

9.3. DISTRIBUCION

- Cuando penetran en la sangre, casi todas las hormonas Tiroxina y Triyodotironina se combinan inmediatamente con varias proteínas plasmáticas: globulina fijadora de Tiroxina, que es una glucoproteína; y prealbúmina fijadora de Tiroxina, y la décima parte, aproximadamente, con albúmina. (7, 27, 60).
- Globulina fijadora de T_4 (TBA) proteína a la que se enlaza un 70% de T_4 y la que mantiene una unión labil con T_3 . (7)
- Prealbúmina fijadora de T_4 (TBA) o transtiretina enlaza al 20% de T_4 liberada. (7)
- Albumina Fijadora de T_4 (TBA) enlaza al 10% de T_4 liberada mediante una unión labil. (7)
- En cambio Triyodotironina no se fija a la prealbúmina, y su unión con la globulina fijadora de Tiroxina no pasa de 3% de la que corresponde a TG, aunque la tiroides produzca 10 veces más Tiroxina que Triyodotironina, las características de estas hormonas respecto a unión con proteínas podrían implicar que las concentraciones plasmáticas de Triyodotironina libre fuesen de casi la mitad de Tiroxina libre. (60)
- La cantidad de globulina fijadora de Tiroxina en la sangre sólo es de 1.0 a 1.5 mg por 100 ml de plasma, pero su afinidad por las hormonas tiroideas es tan grande que todavía fija la mayor parte de las hormonas. Su afinidad (y la de otras proteínas del plasma) es unas 10 veces mayor que la Tiroxina que para la Triyodotironina. Por esta diferencia, aunada al hecho de que la concentración de Tiroxina en el plasma es mucho

mayor que la de Triyodotironina, la cantidad total de Tiroxina unida a proteínas es unas 20 veces mayor que la de la Triyodotironina unida a proteínas. (7, 27)

- Las cantidades que las dos hormonas que finalmente son brindadas a los tejidos son aproximadamente de 90 microgramos de Tiroxina y 60 microgramos de Triyodotironina cada día. (27)

- La vida media de la Tiroxina es de 6 a 7 días, en tejidos más breve (hasta 3 días) en hipertiroideos y más prolongada (hasta 10 días) en hipotiroideos. Y 0.4 días en tejidos. (7, 46)

Reacciones Adversas:

- La administración de dosis adecuadas de Tiroxina como terapia de sustitución, no origina reacciones adversas. En cambio, la sobredosificación produce tirotoxicosis; los signos y síntomas incluyen taquicardia, palpitaciones, temblor muscular, nerviosismo, insomnio, cefalea, alteraciones del apetito, diarrea, pérdida de peso corporal, hiperhidrosis, intolerancia al calor y fiebre. Las dosis de Tiroxina que producen tirotoxicosis varían ampliamente entre diferentes pacientes. La sugestión de que la terapia sustitutiva tiroidea aumenta la incidencia del cáncer mamario no ha sido comprobada, por lo que pacientes con necesidad bien documentada de medicación tiroidea, deben continuar su programa terapéutico. (63)

9.4. EXCRECION

- Los órganos que eliminan yodo son principalmente el riñón y la tiroides. Aproximadamente el 30% lo capta la tiroides y el resto lo excreta el riñón. La suma de lo captado por la tiroides y lo excretado por el riñón en 24 horas debe ser aproximadamente el 100% de la dosis administrada. Normalmente es cuando menos de 90%. Una excreción urinaria de menos de 40% indica aumento de la captación por la tiroides, mientras que cifras mayores de 80% sugieren captación insuficiente. Estos resultados dependen naturalmente de que la función renal sea normal. (4)

10. ORGANOS BLANCO. ACCION DE HORMONAS TIROIDEAS

- Las hormonas tiroideas ejercen dos efectos importantes en el organismo: 1) aumentan el índice metabólico total y 2) estimulan el crecimiento de los niños. (27)
- El efecto principal de la Tiroxina es aumentar las actividades metabólicas de la mayor parte de los tejidos corporales (con unas pocas excepciones notables, como cerebro, retina, bazo, testículo y pulmones). El metabolismo basal puede aumentar hasta 60 o 100% cuando la secreción de hormonas es elevada. Se acelera considerablemente la transformación de los alimentos en energía. La síntesis de proteínas aumenta a veces; otras veces lo que aumenta es la catabolita proteínica. (27, 46)
- El aumento del consumo de oxígeno y del metabolismo basal se produciría por intervención en el transporte de electrones en los sistemas enzimáticos respiratorios alojados en las mitocondrias. (60)
- Los individuos jóvenes crecen mucho más de prisa. Las actividades mentales aumentan, y lo mismo ocurre con la actividad de otras muchas glándulas de secreción interna. Sin embargo, aunque sepamos que todos estos cambios se deben a las hormonas tiroideas, el mecanismo o mecanismos básicos de esta acción se desconocen casi por completo. (27) Sin embargo, algunos de los posibles mecanismos de acción de las hormonas tiroideas se describen a continuación:

10.1. EN CELULA

- No existe un único efecto a nivel celular que explique todas las acciones de las hormonas tiroideas, puesto que pueden actuar a nivel de núcleo, mitocondrias y retículo endoplásmico. (60)
- Dada la gran afinidad de las proteínas fijadoras plasmáticas para las hormonas tiroideas, estas sustancias y en particular la Tiroxina, se liberan hacia las células tisulares muy lentamente.
- La mitad de la Tiroxina de la sangre pasa a las células tisulares aproximadamente cada seis días mientras que la mitad de la Triyodotironina por su menor afinidad es liberada a las células en aproximadamente 1.3 días. (27)
- Al penetrar en las células, ambas hormonas vuelven a fijarse a proteínas intracelulares; la Tiroxina también se fija más fuertemente que la Triyodotironina. En consecuencia, vuelven a quedar almacenadas, pero esta vez en las propias células funcionales y se utilizan más lentamente durante días o semanas. (27)
- Estas dos hormonas aumentan la síntesis de todas las formas de ARN: mensajero, ribosomal y de transferencia. (46)
- -Efecto de las hormonas tiroideas para aumentar la síntesis de proteínas: Cuando se administra Tiroxina o Triyodotironina a un animal, la síntesis de proteína aumenta en casi todos los tejidos corporales.

- La primera etapa del aumento de esta síntesis empieza casi inmediatamente, y resulta de una estimulación del proceso de traducción, o sea un aumento en la formación de proteínas por los ribosomas. La segunda etapa tiene lugar horas o días más tarde y depende de un aumento casi generalizado en la síntesis de RNA por los genes, el proceso de transcripción, que origina un aumento generalizado de la síntesis de casi todos los tipos de proteínas dentro de las células. Se cree que esta estimulación de los genes ocurre de la siguiente forma : 1) la hormona tiroidea se combina con una proteína "receptora" en el núcleo celular; 2) esta combinación, o un producto de la misma, activa en seguida una gran parte de los genes celulares para causar la formación de RNA y la síntesis subsiguiente de proteínas. (27, 46)
- El exceso de Tiroxina aumenta el catabolismo proteico y la excreción urinaria de nitrógeno.

-Efecto de las hormonas tiroideas sobre los sistemas enzimáticos celulares:

- En un plazo de una semana aproximadamente, después de administrar hormonas tiroideas, un centenar por lo menos, y quizás muchas más, enzimas intracelulares aumentan en cantidad. Como ejemplo, una enzima, la *deshidrogenasa de 1-glicerofosfato*, puede aumentar su actividad al séxtuplo de lo normal. Como esta enzima es particularmente importante para la desintegración de carbohidratos, su aumento pudiera explicar la rápida utilización de carbohidratos bajo el influjo de la Tiroxina. También aumentan considerablemente las enzimas oxidativas y los elementos del sistema de transporte de electrones, ambos normalmente existentes en las mitocondrias. (27)

- Efecto en Adipocitos

- Las hormonas tiroideas aumentan el número de receptores de glucagon en los adipocitos. (5, 41, 57.)

- Efecto en Fibroblastos

- Las hormonas tiroideas aumentan el número de receptores de lipoproteína de baja densidad en los fibroblastos. (5, 41, 57)

-Efecto de las hormonas tiroideas sobre las mitocondrias

- Cuando se administra Tiroxina o Triyodotironina a un animal. las mitocondrias de la mayor parte de células del organismo aumentan en tamaño y número. Además, la superficie total de las membranas en las mitocondrias aumenta en forma casi directamente proporcional con la elevación del metabolismo basal del animal entero. Por tanto, puede concluirse que la función principal de la Tiroxina podría consistir simplemente en elevar el número y la actividad de las mitocondrias, las cuales, a su vez, acelerarían la producción de ATP para suministrar energía a las funciones celulares. Por desgracia, el aumento del número y actividad de las mitocondrias también podría ser el resultado de la mayor actividad celular, en lugar de su causa.

(27)

- Cuando se administran concentraciones extremadamente altas de hormonas tiroideas, las mitocondrias se hinchan en forma desmedida y hay desacoplamiento del proceso de fosforilación oxidativa, con la producción de una gran cantidad de calor pero poco ATP. Sin embargo, en circunstancias naturales, no se sabe con

seguridad si la concentración de hormonas tiroideas asciende lo bastante para causar este efecto, incluso en personas con tirotoxicosis. (27, 60)

-Efecto de las hormonas tiroideas en el incremento del transporte activo de iones a través de las membranas celulares,

- Una de las enzimas que aumenta en respuesta a las hormonas tiroideas es la Na-KATPasa. A su vez esta enzima aumenta el transporte de sodio y potasio a través de las membranas celulares de algunos tejidos. Ya que en este proceso se utiliza energía y aumenta asimismo la cantidad de calor producido en el organismo, se ha sugerido también que podría ser uno de los mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea aumenta el índice metabólico del cuerpo.

- Es obvio que hoy en día conocemos muchos de los efectos que ocurren en las células de todo el organismo por la influencia de las hormonas tiroideas. No obstante, no se ha aclarado con precisión el mecanismo metabólico específico que los causa todos.

- En la actualidad, la función básica más probable de las hormonas tiroideas es su capacidad para activar el proceso de transcripción de DNA en el núcleo celular, con la consiguiente formación de muchas nuevas proteínas celulares. (27)

10.1.1 Receptores Celulares

- No se sabe como causan exactamente sus efectos las hormonas tiroideas. Los modelos postulados para explicación de la acción de una hormona tiroidea implican

la localización nuclear de las hormonas después de su captación por un receptor citoplásmico. Se han acumulado pruebas indicativas de que el núcleo es el lugar en donde se inicia la acción hormonal, posiblemente a través de la descripción de información codificada en el DNA (Oppenheimer, 1973). Además, el concepto de una acción directa de las hormonas tiroideas sobre las mitocondrias ha estado apoyado por numerosas observaciones sobre los efectos inmediatos de la fosforilación oxidativa, y se ha propuesto un modelo para las acciones de la hormona tiroidea a nivel celular, que incluye los efectos directos sobre las mitocondrias, además de la estimulación del ácido nucleico y de la síntesis proteica a través de los receptores situados en la cromatina nuclear (Sterling, 1977). (7)

- Las hormonas tiroideas se unen a receptores específicos de elevada afinidad en el núcleo de las células blanco. T_3 se une con una afinidad 10 veces mayor que T_4 ; por lo que se discute si la actividad de las hormonas tiroideas en el órgano blanco es mediada por T_3 . Las hormonas tiroideas se fijan en un sitio de especificidad baja en el citoplasma, pero aparentemente no es la misma proteína que en el receptor nuclear. (14)

- Los diversos efectos fisiológicos causados por T_3 a nivel molecular se manifiestan por estimulación o represión de la expresión de genes específicos en diferentes tejidos. Por ejemplo la transcripción del gen de la hormona de crecimiento de rata es inducido por T_3 , y la expresión del gen de la subunidad de tirotrópina en los humanos es inhibida por T_3 . (14)

- Existen propuestas de como actúa T_3 en las células blanco y lo que provoca en diferentes órganos, una de ellas es la siguiente: (15)

1.- Un sistema de transporte específico en la membrana celular tiene a su cargo en parte, la penetración de T_3 en los hepatocitos.

2.- Proteínas fijadoras citoplasmáticas, que tienen poca afinidad y mucha capacidad de captación, fijan T_3 en el citosol. Estas proteínas fijadoras no son necesarias para transportar T_3 al interior del núcleo, T_3 penetra al núcleo en forma libre.

3.- Las hormonas tiroideas ingresan a la célula y la T_3 se une a receptores del núcleo. La T_4 no se une tan ávidamente, y en muchos órganos gran parte de T_4 es convertida en T_3 en el citoplasma. La T_3 se une a las proteínas no-histonas de la cromatina, actuando sobre el DNA para aumentar la síntesis del RNA 2m l y de RNA 2r l. El RNA 2m l formado dicta a su vez la formación de las proteínas en los ribosomas, y estas proteínas inducidas por la tiroides actúan al parecer como enzimas que modifican la función celular. Se cree que hay toda una serie de proteínas diferentes participando en las acciones.

10.1.2. En Tejidos

- Efecto sobre el Sistema Cardiovascular

- Al aumentar el metabolismo tisular la utilización de oxígeno es mayor como la liberación por los tejidos de productos finales del metabolismo. Estos efectos provocan vasodilatación en la mayor parte de los tejidos, por lo que aumenta el

flujo sanguíneo en casi todo el cuerpo. En especial, el flujo sanguíneo cutáneo aumenta por la necesidad que existe de eliminar calor.

Cuando hay exceso de Tiroxina, el aumento de flujo sanguíneo a los distintos tejidos trae consigo elevación del gasto cardiaco, hasta más de 50% por encima del normal. (27) En músculo cardiaco las hormonas tiroideas intervienen como marcapasos generales acelerando procesos metabólicos. También regulan el cambio de la isoenzima de la miosina V3 a miosina V1. (46)

- También en músculo cardiaco el nivel de beta-receptores simpáticos aumenta. Los receptores de TRH en células hipofisarias y de receptores muscarínicos en corazón, están disminuidos por acción de células tiroideas. (46, 5, 41, 57.)
- Por efecto de las hormonas tiroideas la frecuencia cardiaca aumenta mucho más de lo que correspondería si se tomara en cuenta el aumento de gasto cardiaco. Por tanto, es posible que las hormonas tiroideas ejerzan una acción directa sobre la excitabilidad del corazón, lo cual, a su vez, aumenta la frecuencia cardiaca. Este efecto es especialmente importante, porque la frecuencia cardiaca constituye uno de los signos más sensibles por los cuales el clínico determina si existe producción alta o baja de hormonas tiroideas. (27)
- El aumento de las actividades enzimáticas debido a una producción elevada de hormonas tiroideas parece aumentar la fuerza del corazón, cuando el exceso de hormonas tiroideas no es mucho.
- Este efecto es semejante al aumento de fuerza del latido cardiaco que acompaña a la fiebre ligera y al ejercicio. Sin embargo, cuando la producción de hormonas es

muy grande, la fuerza de la contracción cardiaca disminuye por la excesiva catabolita proteínica. De hecho, en algunos casos de tirotoxicosis grave, la muerte ocurre por insuficiencia cardiaca dependiente de trastorno miocárdico unido al esfuerzo suplementario que representa el gasto aumentado. (27)

-Efecto sobre el Volúmen Sanguíneo

- La Tiroxina aumenta ligeramente el volúmen sanguíneo. Este efecto se debe probablemente, en parte por lo menos, a la vasodilatación, que permite que se reúna mayor cantidad de sangre en el sistema circulatorio (27)

- Efecto sobre la presión arterial

- El aumento del gasto cardiaco causado por las hormonas tiroideas tiende a elevar la presión sanguínea. Por otra parte, la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, debida a los efectos locales de las hormonas y a la gran producción de calor, tiende a disminuir la presión sanguínea. Por tanto, la presión arterial media suele permanecer sin cambio. Sin embargo, la presión del pulso (diferencial) aumenta en general un poco, por la mayor velocidad de la sangre en los vasos periféricos, y la presión sistólica se eleva entre 10 y 20 mm de Hg, mientras que la diastólica disminuye ligeramente. (27)

-Efecto sobre la Respiración

- El aumento del metabolismo causado por las hormonas tiroideas eleva la utilización de oxígeno y la formación de dióxido de carbono; estos efectos activan

todos los mecanismos que aumentan la intensidad y la profundidad de la respiración. (27)

- Efecto sobre Tubo Digestivo

- Además de aumentar la absorción de alimentos, las hormonas tiroideas elevan tanto la secreción de jugos, como la movilidad del tubo digestivo. La diarrea es frecuente. La ausencia de hormonas tiroideas produce estreñimiento. (27)

- Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

En general, las hormonas tiroideas aumentan la rapidéz de encefalización mientras que la falta de dichas hormonas disminuye esta función. El hipertiroidismo suele estar nervioso y puede presentar muchas tendencias psiconeuróticas, como complejos de ansiedad preocupación extrema o paranoia. (22, 27,)

- Efecto sobre la Función Muscular

- Una elevación moderada de hormonas tiroideas puede provocar reacciones musculares más fuertes; pero cuando la cantidad de hormona es muy grande, los músculos se debilitan por la intensa catabolita proteínica. Por otra parte, la falta de hormonas hace que los músculos se vuelvan muy perezosos; se relajan muy despacio después de una contracción. (27)

- Temblor Muscular

- El temblor constituye un medio excelente para apreciar el efecto de la hormona tiroidea sobre el sistema nervioso central .
- No se conoce definitivamente la causa de este temblor, pero quizá se deba a un aumento de la sensibilidad de la sinapsis neuronal en las zonas de la médula que controlan el tono muscular.
- Uno de los signos más característicos del hipertiroidismo es un temblor muscular muy fino. No se trata del temblor grueso que ocurre en la enfermedad de Parkinson o el escalofrío, porque presenta una frecuencia de 10 a 15 veces por segundo. (27)

- Efecto sobre el Sueño

- A consecuencia del efecto agotador de la Tiroxina sobre la musculatura y el sistema nervioso central, el hipertiroidismo suele tener sensación de cansancio constante, pero, debido a la excitación que la hormona produce en la sinapsis, le resulta difícil dormir. Por otro lado, el hipotiroideo presenta un estado de somnolencia profunda. (27)

- Efecto en otras Glándulas Endócrinas

- El incremento de las hormonas tiroideas aumenta la secreción de la mayoría de las glándulas endócrinas, pero asimismo la necesidad de hormonas de los tejidos. Por ejemplo, el aumento de la secreción de Tiroxina incrementa el índice metabólico de la glucosa en todo el organismo y, por tanto, la necesidad

correspondiente de una mayor secreción de insulina por el páncreas. Asimismo, las hormonas tiroideas aumentan muchas actividades metabólicas relacionadas con la formación ósea y, en consecuencia, la necesidad de hormona paratiroidea. Por último, estimula la inactivación hepática de los glucocorticoides suprarrenales. Este hecho incrementa mediante retroalimentación la producción de ACTH por la hipófisis anterior y, en consecuencia, también aumenta la secreción de glucocorticoides por las suprarrenales. (27)

10.I.3. En otros procesos

- Los principales sitios de captación de yodo son los riñones, la tiroides, las mamas durante la lactancia, las glándulas salivales y la mucosa gástrica.
- La Tiroxina es uno de los factores esenciales para el crecimiento y la maduración normales.

- Efecto sobre el metabolismo de Carbohidratos

- Las hormonas tiroideas estimulan casi todas las fases del metabolismo de los carbohidratos, incluyendo rápida captación de glucosa por las células, aumento de glucólisis, aumento de gluconeogénesis, incremento de la absorción a nivel del tubo digestivo, e incluso incremento de la secreción de insulina, con sus efectos secundarios sobre el metabolismo de los carbohidratos. Todo esto probablemente resulte del incremento global de enzimas provocado por la hormona tiroidea. (27)

- Efecto sobre el metabolismo Lípido

- Prácticamente todas las fases del metabolismo de la grasa también son estimuladas por influencia de las hormonas tiroideas. Sin embargo, como las grasas son la fuente principal de aporte de energía a largo plazo, las reservas corporales desaparecen más rápidamente que las de la mayor parte de los otros elementos tisulares; en particular se movilizan los lípidos del tejido graso, lo cual aumenta la concentración de ácido graso libre en el plasma, y las hormonas tiroideas también aceleran considerablemente la oxidación de los ácidos grasos libres por las células.

(27)

- Efecto sobre las Grasas de la Sangre y el Hígado

- El aumento de hormona Tiroxina disminuye la cantidad de colesterol fosfolípidos y triglicéridos de la sangre, incluso a pesar de aumentar los ácidos grasos libres. Por otra parte la disminución de la secreción tiroidea aumenta considerablemente las concentraciones sanguíneas de colesterol fosfolípidos y triglicéridos, y casi siempre origina acumulación de grasas en el hígado. El gran aumento de lípidos en sangre circulante, en caso de hipotiroidismo prolongado, siempre se acompaña de arteriosclerosis grave. (27)
- La Tiroxina estimula la síntesis de colesterol y los mecanismos hepáticos que la extraen de la circulación, la disminución de los niveles de colesterol en sangre que ocurre con la administración de T₄ puede deberse a que la extracción hepática

supera la síntesis o puede ser secundaria a cambios en las lipoproteínas plasmáticas.
(22, 46)

- Las hormonas tiroideas disminuyen la concentración del colesterol circulante. La concentración de colesterol en el plasma disminuye antes que aumente la tasa metabólica, lo cual indica que esta acción es independiente de la estimulación del consumo de O₂
- La disminución de la concentración plasmática del colesterol es debida a un aumento en la formación de receptores a las lipoproteínas de baja densidad. (22)
- Los niveles de colesterol descienden antes de presentarse un aumento del metabolismo basal. (46)

- Efecto sobre el metabolismo de las Vitaminas

- Como la Tiroxina aumenta la cantidad de muchas enzimas, y las vitaminas son constituyentes esenciales de ciertos mecanismos enzimáticos, las necesidades de vitaminas son mayores cuando aumenta la hormona tiroidea. Por tanto, cuando se administra Tiroxina en exceso, puede haber carencia vitamínica relativa, salvo si se suministran al mismo tiempo mayores cantidades de vitaminas. (27)

- Modificación sobre el Metabolismo Basal

- Como las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo de la mayor parte de las células corporales (exceptuando las de cerebro, retina, bazo y pulmones) cantidades excesivas de hormona pueden aumentar el metabolismo basal durante algunas semanas hasta 60 o 100% sobre lo normal. Por otro lado, cuando falta por completo

la hormona tiroidea, el metabolismo basal cae más o menos a la mitad de lo normal; o sea, que se observan valores de -30 a -40. Para que el metabolismo basal suba mucho, se necesitan cantidades enormes de Tiroxina. (27)

- Efecto sobre el peso Corporal

- Casi siempre disminuye cuando la producción de hormona tiroidea es elevada, y aumenta cuando dicha secreción es poca; pero estas modificaciones no se presentan siempre, pues la hormona aumenta el apetito, lo que puede compensar con creces el aumento del metabolismo. (27),

- Efecto sobre la Acción Calorigena

- Tiroxina y Triyodotironina incrementan el consumo de oxígeno de casi todos los tejidos metabólicos activos, con excepción de encéfalo adulto, testículos, ganglios linfáticos, útero, bazo e hipófisis anterior. (22),
- Se dice que grandes dosis de hormonas tiroideas producen suficiente calor extra para causar un ligero aumento en la temperatura corporal, lo que a su vez activa los mecanismos disipadores de calor, la resistencia periférica disminuye debido a la vasodilatación cutánea, pero el gasto cardiaco aumenta por la acción combinada de las hormonas tiroideas y las catecolaminas sobre el corazón, de manera que la presión del pulso y la frecuencia están aumentadas y el tiempo de circulación disminuye.

- Metabolismo Hidrosalino

- En individuos tiroidectomizados se observa acumulación de mucoproteínas en la piel con retención de agua. (22, 46)

- Efecto sobre la Función Sexual

- Para que se produzca la función sexual es necesario que la secreción tiroidea sea casi normal -ni muy alta, ni muy baja-
- En el varón, es probable que la falta de hormona tiroidea cause pérdida total de la libido, en tanto que un gran exceso suele causar impotencia. En la mujer, la falta de hormona tiroidea suele causar menorragia y polimenorrea. En algunas mujeres, la falta de hormona puede causar periodos irregulares y, en ocasiones, incluso amenorrea. Igual que el varón, es probable que la mujer hipotiroidea tenga también una libido considerablemente disminuida. Por el contrario, en las hipertiroideas es usual que haya oligomenorrea, y en ocasiones amenorrea. (27)
- No es posible señalar con minuciosidad una función específica de la hormona tiroidea en las gónadas, pero probablemente resulta de una combinación de efectos metabólicos directos en estas glándulas y de mecanismos excitativos e inhibidores, que operan a través de la hipófisis anterior. (27)

c) Endémico : idiopático

d) Endémico : causa conocida (similar al bocio difuso indicado antes)

4. Tumores

a) Benignos : adenoma folicular, adenoma atípico, teratoma

b) Malignos : adenocarcinoma folicular, adenocarcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma no diferenciado, varios.

5. Tiroiditis

a) Aguda

b) Subaguda

c) Crónica

1) De Hashimoto y variantes

1) De Riedel

1) No supurativa

1) Supurativa

6. Anomalía congénita

Enfermedades caracterizadas primariamente por hipertiroidismo

1. Bocio tóxico difuso (enfermedad de Graves)

2. Bocio tóxico

- a) Uninodular
- b) Multinodular

3. Exceso de hormona tiroidea exógena

4. Tumores

- a) Adenoma folicular
- b) Carcinoma folicular
- c) Secreción de sustancias parecidas a la TSH (coriocarcinoma, mola hidatidiforme, carcinoma embrionario del testículo)

Enfermedades caracterizadas primariamente por hipotiroidismo

1. Idiopáticas

- a) Adulto
- b) Infancia

2. Pérdida de masa de la tiroides

- a) Cirugía
- b) Yodo radiactivo
- c) Otros

3. Lesiones bioquímicas

- a) Deficiencia de yodo
- b) Bociógenos
- c) Error congénito del metabolismo

4. Deficiencia de TSH

- a) Aislada
- b) Anhipopituitarismo

5. Deficiencia de TRH debida a una lesión o enfermedad hipotalámica. (7)

11.1. HIPERTIROIDISMO

- El término hipertiroidismo se utiliza para designar los trastornos fisiológicos y bioquímicos debidos a la exposición de los tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Los signos y síntomas del hipertiroidismo incluyen intolerancia al calor, taquicardia, palpitaciones, pérdida de peso, debilidad, inestabilidad emocional, temblor y mayor presión sanguínea sistólica, fibrilación auricular, aumento de sudación, aumento de apetito, insomnio, y deposiciones frecuentes. (7, 40)
- Sin embargo, en algunos pacientes, el cuadro clínico puede no resultar sorprendente, por lo que el hipertiroidismo subyacente es difícil de diagnosticar. La posibilidad de hipertiroidismo ha de considerarse siempre en los pacientes que

presentan un fallo cardiaco inexplicado, así como en todos los individuos con taquicardia supraventricular. (7, 40)

- La enfermedad de Graves, que representa el síndrome clínico asociado más comúnmente al hipertiroidismo puede definirse como un trastorno de multisistemas consistente en una, dos o la totalidad de las siguientes manifestaciones: hipertiroidismo con bocio difuso, oftalmopatía infiltrativa y dermatopatía infiltrativa (mixedema pretibial). La enfermedad aproximadamente cinco veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, se manifiesta normalmente entre la tercera y cuarta década de la vida, aunque puede presentarse a cualquier edad. El paciente suele presentar signos y síntomas de hipertiroidismo con aumento del tamaño de la tiroides. (7, 40, 46)

- Siempre que la oftalmopatía infiltrativa se produce en ausencia de hipertiroidismo se conoce como enfermedad de Graves eutiroides. (7, 40)

- La enfermedad de Graves se asocia con la presencia de inmunoglobulinas en la circulación que al parecer podrían actuar como un anticuerpo contra el receptor de la TSH. (7)

- Otras causas de hipertiroidismo mucho menos frecuentes incluyen tumores hipofisarios secretores de TSH, carcinoma de la tiroides, coriocarcinoma y mola hidatidiforme. En algunos pacientes con coriocarcinoma o mola hidatidiforme se ha sugerido que la gonadotropina coriónica humana (HCG) es la sustancia responsable de la actividad tiroideoestimulante.

11.2. HIPOTIROIDISMO

- El hipotiroidismo es el trastorno sistémico debido a la ausencia de acción de la hormona tiroidea sobre los tejidos. Los signos y síntomas del hipotiroidismo pueden incluir voz ronca, sensibilidad al frío, piel seca y debilidad muscular. Los signos y síntomas varían con la gravedad del hipotiroidismo, de forma que quejas tan poco específicas como debilidad, espasmos musculares o aumento de peso pueden convertirse en la única indicación de la alteración. El coma del mixedema es un estado avanzado de la deficiencia de la hormona tiroidea y se caracteriza por un estupor progresivo, hipotermia e hipoventilación. Se asocia con acidosis respiratoria, hiponatremia e hipoglucemia. (7)
- El cretinismo es el término que se emplea para describir el fallo funcional de la tiroides en el recién nacido. Por otra parte, para evitar o reducir al mínimo el retraso del desarrollo mental resulta esencial un diagnóstico y tratamiento precoces de estos pacientes. Sin embargo, puesto que los signos y síntomas normalmente asociados con el hipotiroidismo neonatal pueden no presentarse, o bien resultar difíciles de reconocer, el diagnóstico depende de ordinario de la detección de niveles anormalmente bajos de hormonas tiroideas en la circulación y, en pacientes con hipotiroidismo primario, de niveles elevados de TSH. (7)
- El cretinismo se caracteriza por dificultad respiratoria, cianosis, ictericia, ingestión escasa, llanto sordo, hernia umbilical y retraso en el crecimiento óseo. (40)

- Se considera que el retraso en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo neonatal hasta la aparición de los rasgos clásicos del hipotiroidismo infantil no está justificado puesto que esto puede conducir a una lesión irreparable del sistema nervioso. (7)

Tiroiditis

El término tiroiditis comprende un grupo de trastornos inflamatorios de la tiroides que pueden clasificarse en formas crónicas y agudas. Aunque la tiroiditis normalmente se caracteriza por eutiroidismo, también puede asociarse a hipertiroidismo y, en algunos casos, conducir a hipotiroidismo. La tiroiditis supurativa aguda es una infección bacteriana grave de la tiroides, que generalmente se reconoce por los signos de inflamación y dolor agudos. La tiroiditis subaguda, en la que la tiroides puede aparecer agrandada y blanda, parece relacionada con una infección vírica. (7, 46)

A este trastorno se ha aplicado una diversidad de sinónimos, que incluyen tiroiditis de De Quervain, tiroiditis de célula gigante, tiroiditis granulomatosa y tiroiditis no supurativa. Aunque la manifestación característica de la enfermedad es la aparición gradual o brusca de dolor en la región de la tiroides, algunos pacientes experimentan tiroiditis subaguda indolora. El trastorno tiene un curso variable desde varias semanas a varios meses y suele desaparecer de forma espontánea sin dejar secuelas. Durante la primera fase de la tiroiditis subaguda, la destrucción inflamatoria de la glándula provoca la fuga a la circulación de las hormonas tiroideas almacenadas, coloides y una diversidad de materiales yodados. Las proteínas, péptidos y aminoácidos yodados, en la circulación dan lugar a un incremento desproporcionado de los niveles séricos del PBI

en comparación con el nivel total de Tiroxina determinado por métodos como el radioinmunoensayo. La glándula tiroidea lesionada resulta incapaz de captar yodo y, en consecuencia, disminuye la captación de yodo radiactivo. A medida que se produce la recuperación, la captación de yodo radiactivo puede elevarse por encima del ámbito de valores normales y se reduce después gradualmente hasta llegar al nivel normal. Los niveles séricos elevados de hormona tiroidea disminuyen a medida que se agota el coloide y pueden alcanzar niveles hipotiroideos antes del restablecimiento de los valores normales. Algunos pacientes pueden valorarse permanentemente hipotiroideos después de tiroiditis subaguda. (7)

- Existen dos tipos de tiroiditis crónica: El estruma de Riedel, un tipo raro de tiroiditis esclerosante crónica, y la tiroiditis de Hashimoto, también conocida como tiroiditis linfocítica. Los pacientes que presentan tiroiditis de Hashimoto suelen mostrar una tiroides agrandada, pero por lo demás pocos síntomas. La tiroiditis de Hashimoto, que se caracteriza por inflamación linfocítica difusa de la tiroides, a veces puede asociarse con hipotiroidismo. Por otra parte, parece existir una estrecha relación entre la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto; ambos trastornos pueden producirse en la misma familia y coexistir en la misma glándula tiroidea. El diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto puede confirmarse por demostración de un título alto de anticuerpos antitiroglobulina en el suero. Además en esta alteración se han identificado otros anticuerpos que incluyen los anticuerpos de los microsomas de la tiroides, un componente nuclear y un componente coloidal diferente de la tiroglobulina. (7)

Bocio

- El bocio es el término que se utiliza para la descripción de un aumento anormal del tamaño de la glándula tiroidea. A pesar de que es difícil valorar el tamaño de esta glándula, normalmente se acepta que un bocio es un aumento de la tiroides al doble de su tamaño normal o a un peso calculado de 40g o más. Un paciente con tiroides agrandada puede ser eutiroideo, hipertiroideo o hipotiroideo. (7, 40)

Bocio no tóxico simple

- Es una designación muy utilizada para describir un aumento no maligno del tamaño tiroideo que no comporta mayor producción de hormonas tiroideas. En los casos de aumento difuso o nodular de la tiroides, el paciente puede mantenerse en estado eutiroideo o hipotiroideo. La causa más frecuente del bocio no tóxico es la deficiencia dietética del yoduro. Otras causas de bocio no tóxico incluyen tiroiditis de Hashimoto, ingestión de bociógenos y dishormonogénesis. Entre las sustancias potencialmente bociógenas pueden citarse el litio, sulfamidas e incluso ciertos alimentos. (7, 46)

El bocio hereditario o deshormonogénico

- Es una alteración rara provocada por anomalías en los diversos pasos de la síntesis de la hormona tiroidea, tales como defectos del atrapamiento de yodo, mala síntesis de tiroglobulina e imposibilidad de acoplar MIT con DIT. El síndrome de Pendred es la combinación de bocio y sordera secundaria a un defecto en el proceso de

organificación del yoduro en la tiroides. Los pacientes con trastornos de la síntesis de la hormona tiroidea puede presentar cretinismo bocioso. (7)

Tumores Tiroideos

- El cáncer de la tiroides es un problema significativo ya que hay que distinguirlo de los adenomas mucho más frecuentes y bocios multinodulares. Ocasionalmente, el paciente con carcinoma de la tiroides puede presentar signos y síntomas que incluyen un aumento del tamaño, masa dolorosa en el cuello, nódulos metastásicos en el cuello o fracturas patológicas. Por otra parte el paciente con carcinoma de la tiroides sólo presenta raramente los signos y síntomas propios del hipotiroidismo provocado por el exceso funcional del cáncer. El cáncer tiroideo papilar es la forma más frecuente del cáncer de la tiroides y presenta una proporción mayor de la mitad de todos los tumores tiroideos en el adulto. En general, los pacientes tienen un buen pronóstico, puesto que la mayoría de carcinomas papilares se desarrollan con relativa lentitud. El carcinoma folicular, que constituye aproximadamente una cuarta parte de todos los casos de tumores malignos de la tiroides, también es una lesión que crece con relativa lentitud. Sin embargo, el pronóstico del paciente no es favorable si la enfermedad se descubre después de haberse producido metástasis. (7, 40)

- Tanto el carcinoma folicular como sus lesiones metastásicas muchas veces logran concentrar yodo y, por tanto, es posible recurrir en estos casos a una terapéutica a base de yodo radiactivo. El carcinoma no diferenciado presenta menos de un 15-20% de los casos de los tumores malignos de la tiroides. Por otra parte, el carcinoma nodular de la

tiroides, que representa una proporción inferior al 10% de los casos de cáncer tiroideo, puede producirse como parte del síndrome de la endocrinoadenomatosis múltiple. Estos tumores proceden de las células secretoras de calcitonina en la tiroides, las cuales reciben el nombre de células C o parafoliculares. Aunque el nivel sérico del calcio suele ser normal en estos pacientes, se ha demostrado que el carcinoma medular de la tiroides secreta calcitonina. Por otra parte, la respuesta exagerada de la calcitonina sérica a estímulos como infusión de calcio o inyección de pentagastrina ha resultado útil para el diagnóstico precoz del carcinoma tiroideo medular oculto en personas de riesgo alto. Además, se ha escrito que estos tumores secretan varias sustancias como ACTH, serotonina y prostaglandinas. (7, 40)

- En los pacientes con adenoma o carcinoma de la tiroides, en general los niveles séricos de T_3 , T_4 , T_4 libre y TSH se sitúan dentro del intervalo previsto de referencia.

(7)

11.3. TERAPIA

11.3.1. Hipertiroidismo

- El Yodo en dosis farmacológicas inhibe la liberación de T_3 y T_4 en unas cuantas horas e impide la transformación orgánica del yodo, efecto pasajero que dura desde unos días hasta una semana. Se utiliza para tratamiento de urgencia de la tempestad tiroidea,

disminuye la vascularización de la glándula tiroides) para preparación preoperatoria de pacientes tiorotóxicos seleccionados para tiroidectomía subtotal. El yodo no suele emplearse para tratamiento sistemático del hipertiroidismo.

- La dosis usual es de varias gotas de yoduro potásico tres o cuatro veces al día, o bien 0.5g de yoduro sódico disuelto en un litro de solución salina isotónica (0.9%) administrado por venoclisis. (40)

- El Propiltiouracilo y el Metimazol son antitiroideos que disminuyen la organificación y alteran la reacción de acoplamiento.

- La dosis inicial usual para propiltiouracilo es de 100-150 mg por vía oral cada ocho horas, para metimazole de 10 a 15 mg por vía oral cada ocho horas. Cuando el paciente ya es eutiroides se disminuye la dosis hasta la menor que resulte eficaz, generalmente 100 a 150 mg de propiltiouracilo o 10-15 mg de metimazole al día, en dos o tres tomas. En general, el control puede lograrse en plazo de seis semanas a tres meses. Se puede lograr un control más rápido aumentando la dosis de propiltiouracilo hasta 450 a 600 mg al día (con el peligro de aumentar la frecuencia de los efectos secundarios). Las dosis de propiltiouracilo de esta magnitud o mayores (800 a 1200 mg al día) suelen reservarse para los enfermos más graves. (40)

- El yodo radiactivo generalmente se usa en pacientes que pasaron ya los años de reproducción. El yodo radiactivo es el tratamiento de elección para la enfermedad de Graves en pacientes de más de 40 años. La dosis es difícil de establecer y la respuesta de la glándula resulta imprevisible. Si se administra suficiente I_2 para producir eutiroidismo, un año más tarde la cuarta parte de los pacientes tendrán hipotiroidismo, y

eutiroidismo, un año más tarde la cuarta parte de los pacientes tendrán hipotiroidismo, y la frecuencia sigue aumentando con ritmo regular hasta 20 o más años después. Por otra parte, si se usa en dosis menores hay una frecuencia elevada de recaídas del hipertiroidismo. (40)

- La cirugía se utiliza en pacientes de 21 años que no han de recibir yodo radiactivo; en personas que no pueden tolerar otros productos por hipersensibilidad u otros problemas; en pacientes con bocios muy voluminosos (100 a 400 g - la tiroides normal pesa unos 20g-) y en algunos casos de adenoma tóxico y bocio multinodular. (40)

- El propranolol está indicado en la tempestad tiroidea. Disminuye rápidamente la frecuencia cardíaca. Puede producir una rápida efervescencia de la fiebre en la tempestad tiroidea. También está indicado para tratamiento rápido de la taquicardia. Sin embargo, el propranolol no debe usarse sistemáticamente en todos los tipos de hipertiroidismo. (40)

11.3.2. Hipotiroidismo

- Se dispone de diversos preparados de hormona tiroidea para terapéutica substitutiva, incluyendo preparados sintéticos de Tiroxina, Liotironina (Triyodotironina), combinaciones de las dos hormonas sintéticas, y tiroides desecado de animal. Se prefieren los preparados sintéticos de L-Tiroxina; la dosis de sostén media es de 150 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ por vía oral. La absorción es bastante constante, de aproximadamente el 60% de la dosis. T_3 es producida a partir de T_4 por el hígado. En lactantes y niños pequeños la dosis media de sostén de L-Tiroxina es de 2.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$. (40)

- La T_3 (Liotironina sódica) no debe utilizarse sola para terapéutica substitutiva prolongada. La administración de cantidades estándar de T_3 (25 a 75 $\mu\text{g}/\text{día}$) origina un rápido aumento de valores de T_3 en suero (300 a 1000 ng) en plazo de dos a cuatro horas, volviendo los valores a la normalidad en 24 horas. (40)
- El tratamiento del coma mixedematoso consiste en dar grandes dosis de T_4 por vía intravenosa (una carga de 500 μg), o de T_3 si se puede obtener (40 μg). La dosis de sostén de T_4 es de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ vía IV y para T_3 de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{día}$, hasta que la hormona pueda administrarse por vía oral. (40)

12. CONCLUSIONES

Del estudio de la información contenida en este trabajo concluimos que:

- Las hormonas tiroideas influyen en la función de la mayor parte de los órganos en muchas especies, así como en una amplia variedad de procesos bioquímicos.
- El exceso o carencia de hormonas tiroideas originan múltiples disfunciones en el organismo.
- Sabemos que los fármacos que contienen hormonas tiroideas están a disposición de cualquier persona que los solicite, ya que para su venta no se requiere de receta médica alguna, además la proliferación de clínicas para reducción de peso en donde se administran estas hormonas sin restricción de ningún tipo hace que se caiga en el abuso sin control que resulta en la atrofia de la glándula tiroides y que a la larga nos obliga a ingerir las hormonas para siempre.

Debido a todo lo anterior podemos decir que la glándula tiroides y las hormonas que produce son de gran importancia para el buen funcionamiento de casi todo el cuerpo, por lo que consideramos que es necesario dar mayor difusión a la información que se proporciona no sólo a estudiantes e investigadores del tema, sino a toda la población en general, para advertirles, y de este modo prevenir (cuando sea posible) las enfermedades que se producen al ingerir medicamentos que puedan alterar el metabolismo de estas hormonas.

- Por otro lado concluimos que este trabajo será de mucha utilidad para las personas interesadas en el tema, ya que logramos reunir una gran cantidad de información que se encontraba muy dispersa en libros y revistas científicas, por lo que será más fácil y más rápido encontrar el asunto de su interés.

13. GLOSARIO

Absorción:

- Es el Proceso de transporte de un fármaco desde el lugar de aplicación hasta la circulación general. (40)
- Los fármacos o medicamentos se elaboran en diversas presentaciones y dosis para administrar por diversas vías: bucal, vestibular (entre la encía y la pared interna del carrillo), sublingual, rectal, parenteral, tópica o por inhalación. En la absorción tienen importancia las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, la forma de presentación y las vías de administración. (40)

Aclaramiento Plasmático:

- Depuración, eliminación o excreción de un fármaco hacia afuera del organismo. La cantidad y rapidéz con la cual es eliminado un fármaco del cuerpo es proporcional a la concentración plasmática; el parámetro que relaciona los dos datos es el aclaramiento. (40)

ACTH:

- Hormona producida por la hipófisis anterior y cuya función es la de estimular la corteza adrenal. (46)

Adenoma:

- Anormalidad de la función hipofisiaria.: 1) Exceso de producción de la hormona de crecimiento (adenoma eosinófilo); que da como resultado el gigantismo y alteraciones metabólicas asociadas atribuibles a una hiperfunción hipofisiaria generalizada. 2) Exceso en la producción de ACTH (adenoma basófilo), que produce la enfermedad de Cushing. (41)

Adipocito:

- Una célula adiposa o adipocito es literalmente una gotita de grasa contenida dentro de una célula viviente de fina membrana.
- Los adipocitos son células especializadas que funcionan primariamente con el propósito de almacenar combustible como triacilgliceroles. Más del 85% del volumen celular consiste en un único gran lóbulo de grasa. (46)

Amenorrea:

- Es la falta de menstruación, es ausencia de menarquía o interrupción de los periodos menstruales. Existen varios tipos de amenorrea:
- Amenorrea Fisiológica es la ausencia normal de menstruación antes de la menarquía, durante el embarazo y la lactancia temprana, y después de la menopausia. La que ocurre en cualquier otra época se considera patológica. Amenorrea Primaria Es la falta de menarquía en una mujer de 18 años de edad cuando menos. Amenorrea Secundaria es el

cese de la menstruación por lo menos seis meses consecutivos en una mujer que previamente ya ha menstruado. (40)

Aminoácido:

- Las células vivas producen una variedad impresionante de macro moléculas (proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos) que sirven como componentes estructurales biocatalizadores, hormonas receptores o reservorios de la información genética. Estas macromoléculas son biopolímeros constituidos por unidades monoméricas o bases estructurales, los aminoácidos son las unidades monoméricas de las proteínas. (41)

Anemia:

- Son los casos en que disminuyen los glóbulos rojos, la hemoglobina o ambos por pérdida de sangre, deterioro de la producción, o destrucción de glóbulos rojos. Disminuyen la cuenta de eritrocitos, la hemoglobina y/o el hematocrito. (40)
- Las anemias pueden producirse por una disminución en la tasa de producción de los eritrocitos o por una elevada pérdida o destrucción de los mismos. Esto puede deberse a hemorragias agudas o crónicas o puede ser producida por factores tóxicos. (40)

Anticuerpo:

- Inmunoglobulinas (IG) que ofrecen protección humoral contra virus y patógenos bacterianos como neumococos, Haemophilus influenzae, estreptococos y estafilococos. (40)

Arterioesclerosis:

- Arterioesclerosis es un término genérico que abarca cierto número de enfermedades de los vasos sanguíneos, de las cuales la aterosclerosis es, con mucho, la más importante.
- Aterosclerosis es una lesión arterial caracterizada por engrosamiento de la íntima debido a cúmulos localizados de lípidos, conocidos como ateromas. (40)

Biodisponibilidad:

Intensidad y rapidez con la cual la fracción activa (fármaco o metabolito) penetra en la circulación general, con lo cual tiene acceso al sitio de acción. (40)

Carcinoma:

- Cáncer que se produce en las células cutáneas, en las membranas que recubren los órganos internos y en los órganos glandulares. Tumor o neoplasia maligna formada por células epiteliales neoformadas, con anaplasia en mayor o menor grado y con capacidad de provocar metástasis a distancia en cualquier momento de su evolución. Puede ocurrir en cualquier lugar del organismo donde haya epitelio. (40)

Catecolaminas:

- En la médula de la glándula adrenal un mensaje nervioso es convertido en una respuesta hormonal. Las hormonas son liberadas para su distribución sistémica por el torrente sanguíneo. Las células medulares tienen paquetes de hormonas almacenadas, que son liberadas ante su demanda. Son aminas y derivados del catecol (ortohidroxibenceno) y en consecuencia se denominan Catecolaminas.(46)

Coloide Folicular:

- La glándula tiroidea está compuesta por un gran número de diminutas vesículas cerradas o folículos, los cuales están llenos de un material comúnmente llamado coloide (coloide folicular). El coloide contiene la proteína Tiroglobulina, que es la forma de almacenamiento ^{de} ~~de~~ las hormonas Tiroxina y Triyodotironina. (46)

Coriocarcinoma:

- (corioepitelioma) es un tumor invasor -por lo general con metástasis amplias- compuesto únicamente de elementos sincitiotrofoblásticos. (40)

Desnaturalización:

- Cuando la conformación normal de una proteína es alterada, pero no hay ruptura de las uniones peptídicas, se dice que la proteína está desnaturalizada y sus propiedades distintivas y actividad biológica pueden también haber variado. (46)

Diálisis:

- Es el proceso de separación de los elementos de una solución por difusión a través de una membrana semipermeable. (40)

Difusión Pasiva:

- Es el transporte a través de una membrana celular en el que la fuerza impulsora es el gradiente de concentración del soluto. El ritmo y grado de la difusión es

directamente proporcional a este gradiente y depende de solubilidad en lípidos, grado de ionización, volumen molecular y área de superficie de absorción. (40)

Dipolaridad

- El término dipolo se refiere a las moléculas como el agua que tienen carga eléctrica (electrones) desigualmente distribuida alrededor de su estructura. Muchos compuestos bioquímicos son dipolares. Los ejemplos incluyen los alcoholes, fosfolípidos, aminoácidos y ácidos nucleicos. (41)

DIT:

- Diyodotirosina .- Es un cuerpo muy simple. Se trata de la tirosina, a la cual se le han incorporado dos átomos de yodo en posición 3-5 y prácticamente carece de actividad biológica, ya que es 10 000 veces menos activa que la Tiroxina. (40)

Electrolito Soporte :

- Sal inocua que se utiliza en voltamperometría para eliminar el efecto de la migración eléctrica, generalmente se usa una sal de potasio o de amonio cuaternaria, en presencia de un electrolito soporte, el número de transferencia electroactiva disminuye prácticamente a cero y la resistencia de la solución (y por tanto el gradiente de potencial a través de ella) se vuelve como es de desearse pequeño. En esta condición, la corriente límite en una solución sin agitación está controlada íntegramente por la velocidad difusional de transferencia de masa. (41)

Endocitosis:

- La endocitosis es un proceso de transporte que permite a las células englobar material extracelular y comprende la formación de vesículas endocíticas durante el proceso. Las vesículas endocíticas se generan cuando segmentos de la membrana plasmática se invaginan, englobando un volumen de líquido extracelular, ya continuación se comprimen provocando la fusión de la membrana y sellando el cuello de la vesícula y el sitio original de la invaginación. La fusión subsiguiente de las vesículas endocíticas con otras estructuras membranales completa el transporte de su contenido a otros compartimentos celulares o aún su retorno al exterior de la célula. Existen dos tipos generales de endocitosis. La fagocitosis se realiza sólo en células fagocíticas especializadas como los macrófagos y granulocitos presentes en la sangre. La pinocitosis es una propiedad de la totalidad de las células y está dirigida a la captación celular de líquidos y de solutos.(41)

Endocrinoadenomatosis:

- Adenomatosis endócrina múltiple (MEA); Adenomatosis endócrina familiar.- Se trata de un grupo de enfermedades familiares genéticamente distintas que incluyen hiperplasia adenomatosa y formación de tumor maligno en varias glándulas endócrinas. (40)

Endógenos:

- Originado dentro del organismo, debido a causas internas. (40)

Enfisema:

- Enfermedad pulmonar degenerativa y potencialmente mortal, en la cual los pulmones pierden su elasticidad debido a la rotura del tejido elástico y las paredes entre los alveolos son demolidas, de manera que los alveolos son substituidos por grandes sacos de aire . El espacio muerto fisiológico aumenta grandemente y debido a la ventilación y perfusión alveolar no uniformes e inadecuadas, se desarrolla hipoxia grave. (22, 33)

Espasmos Muscular:

- Contracción muscular refleja. Excitación repetida de unidades motoras completas, ocasionada por una descarga repetida de impulsos de las neuronas motoras que inervan al músculo. (22, 33)

Espectro de Absorción:

- Patrón de longitud de onda de radiaciones no transmitidas, que se pueden apreciar como bandas de absorción oscuras o por registros densitométricos de tales bandas espectrales. (41)

Fibroblastos:

Células alargadas, planas, de tejido conjuntivo que constituye el elemento de los tejidos fibrosos; tendón. (40)

Fosforilación oxidativa

La transferencia de hidrógeno del NADH a la flavoproteína, asociada con la formación de ATP a partir del ADP, y la transferencia ulterior a lo largo del sistema flavoproteína-citocromo genera dos moléculas más de ATP por par de protones transferidos. A la producción de ATP asociada con la oxidación en estas condiciones durante la respiración aeróbica se le llama Fosforilación Oxidativa. (22)

Gasto Cardíaco:

- Cantidad de sangre propulsada por el corazón en un minuto (40)

Glándula:

- Órgano cuya función es fabricar productos especiales a expensas de los materiales de la sangre. (40)

Glucagon:

- Hormona que actúa como señal primaria para la movilización de glucosa de glucógeno hepático. Es liberado por las células α -pancreáticas de los islotes de Langerhans en respuesta a bajos niveles de glucosa sanguínea. (46)

Glucocorticoides:

- Hormonas adrenales que controlan el metabolismo (46)

Granulomatoso:

- Dermatitis crónica benigna, caracterizada por pápulas o nódulos que se diseminan periféricamente para formar un anillo con piel normal o ligeramente deprimida en el centro. (22)

Glucólisis:

- Proceso metabólico en donde la glucosa es metabolizada para la producción de ATP y proveer intermediarios metabólicos necesarios en diversos procesos de biosíntesis. Además una parte importante de la glucosa dietética es convertida en glucógeno para su almacenamiento. (46)

Gluconeogénesis:

- La biosíntesis de glucosa a partir de cadenas de carbonono hidrocarbonadas se denomina gluconeogénesis. La gluconeogénesis y la glucólisis son vías metabólicas opuestas. Dichas vías metabólicas comparten varias enzimas. (46)

Gradiente Eléctrico:

- Proporción de aumento o disminución de una magnitud variable (en este caso energía eléctrica) y también la curva que lo represente. (41)

Hepatocitos:

- Células de sección poligonal, con uno o dos núcleos centrales y uno o dos nucleolos acidófilos, con un contenido variable de glucógeno y grasas. Los hepatocitos se hallan

dispuestos en cordones que van de la vena central a la periferia de los lobulillos hepáticos (en hígado). (40)

Hiperproteinemia :

- Cantidad anormalmente alta de proteínas en el plasma sanguíneo; proteinemia exagerada. (41)

Hipertensión:

- Elevación de la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, y a primaria (hipertensión esencial), ya secundaria. (40)

Hipertiroidismo:

- Tirotoxicosis; bocio difuso tóxico; enfermedad de Graves; enfermedad de Basedow; bocio nodular tóxico; enfermedad de Plummer.

El término hipertiroidismo se utiliza para designar los trastornos fisiológicos y bioquímicos debidos a la exposición de los tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas. (7, 40)

Hipoglucemia:

- Nivel de glucosa en sangre anormalmente bajo. Las causas de la hipoglucemia pueden dividirse en dos categorías: 1) hipoglucemia reactiva en respuesta a una comida,

nutrientes específicos o medicamentos, y 2) hipoglucemia espontánea en el estado de ayuno. (40)

Hiponatremia:

- Es una disminución de la concentración sérica de sodio abajo de los límites normales 136 a 145 meq/l, que suele indicar hiposmolalidad de los líquidos corporales por exceso de agua, en proporción con los solutos. (40)

Hipoproteïnemia:

- Bajas concentraciones de proteínas plasmáticas; debidas a ayuno prolongado y a los síndromes de mala absorción (causadas por enfermedades intestinales como el esprue, y por enfermedades hepáticas y nefrosis). (22)

Hipotermia:

- Lesión por frío con alteraciones funcionales y estructurales secundarias de los pequeños vasos sanguíneos superficiales, nervios y piel; o disminución generalizada de la temperatura corporal. (40)

Hipotiroidismo:

- Es la reacción característica a la deficiencia de hormona tiroidea en el adulto. (40)

Hipoventilación:

- Ventilación alveolar disminuida, en relación con la frecuencia metabólica, de manera que la P_{CO_2} alveolar se eleva por encima de 40 mm de Hg (acidosis respiratoria: elevación del dióxido de carbono). Este término se usa también para denotar un descenso del aire en los pulmones, inferior a la cantidad normal. (33, 51)

Hormonas:

- Las hormonas son sustancias reguladoras producidas por células especiales o glándulas, como las suprarrenales, ovarios, paratiroides, hipófisis testículos y tiroides. Algunos tejidos asociados con funciones no hormonales, tales como el páncreas y la mucosa intestinal, contienen también células especializadas que segregan hormonas. Estas glándulas segregan seis hormonas directamente al torrente sanguíneo y son conocidas como glándulas endócrinas. (46)
- Dado que las hormonas son segregadas a la circulación, se encuentran en última instancia en el medio que circunda todas las células tisulares. (46)

Inmunoglobulinas:

- Las inmunoglobulinas son una familia de proteínas séricas con actividad de anticuerpo notablemente heterogéneas, pero que tienen cierto número de propiedades en común. La fracción γ -globulina del suero es rica en actividad de anticuerpo, pero otras fracciones globulínicas también contienen anticuerpo. (40)

Isómero óptico:

- Los compuestos que tienen la misma fórmula estructural pero que difieren en configuración espacial se conocen como estereoisómeros. La presencia de átomos de carbono asimétricos (átomos de carbono unidos a 4 átomos o grupos diferentes) permite la formación de isómeros. El número de isómeros de un compuesto depende del número de átomos asimétricos de carbono (n) y es igual a 2^n . (41)
- La presencia de átomos de carbono asimétricos también confiere actividad óptica a los compuestos. Cuando se pasa un haz de luz polarizada a través de la solución de un compuesto que tenga actividad óptica, el haz girará a la derecha o a la izquierda de acuerdo con el tipo de compuesto, es decir, de acuerdo con el isómero óptico presente. Un compuesto que produce rotación de luz polarizada a la derecha se dice que es dextrorrotatorio, y se usa el signo más (+) para designar este hecho. La rotación del rayo hacia la izquierda (acción levorrotatoria) se designa con el signo menos (-). Un compuesto puede ser designado: D (+), D (-), L (-) o L (+), indicando su relación estructural con la glicerosa D o L, pero exhibiendo el poder rotatorio opuesto. La designación de un isómero como -D o de su imagen al espejo como la forma -L está determinada por su relación espacial con el compuesto progenitor de la familia de carbohidratos. (41)

Lipoproteína:

- Los principales lípidos del plasma, que incluyen colesterol y triglicéridos, no circulan libres disueltos en el plasma, sino unidos a proteínas, y son transportados como complejos macromoleculares llamados lipoproteínas. (40)

Longitud de Onda :

- En un espacio electromagnético, la longitud de onda λ , es la distancia en línea recta medida a lo largo de la línea de propagación, entre dos puntos que están en dos ondas adyacentes (distancia entre cresta y cresta de una onda). (41)

Luz Polarizada:

- Luz cuyas vibraciones se efectúan en un plano o en círculo o elipses. (41)

Membrana Basal :

- Subyacente a la mayor parte de las células se encuentra una delgada capa vellosa más algunas fibrillas que colectivamente constituyen la membrana basal (ó lámina basal), la cual está constituida por un derivado de colágeno más dos glucoproteínas. (22)

Menorragia :

- Anormalidad de la función ovárica que se caracteriza por un flujo menstrual sumamente abundante y duradero durante periodos regulares. (22, 33)

Metástasis:

- Proceso de liberación celular, en el que un grupo de células malignas se separan del sitio de proliferación primaria para entrar al torrente circulatorio, mediante el cual pueden llegar a alojarse en otra parte del cuerpo, lo que da como resultado tumores secundarios en una localización distante en el cuerpo, impidiendo detener el avance de la enfermedad mediante cirugía. (33)

Microcuries :

- Unidades de medida de radioactividad de un elemento o compuesto

Microsomas:

- Fragmentos de membrana vesiculada del retículo endoplásmico que se obtiene por centrifugación y en el que existen ribosomas asociados a la superficie exterior de la vesícula. (41)

MIT:

- Monoyodotirosina .- Molécula de tirosina con sólo un átomo de yodo en posición 3 y carece de actividad hormonal. (46)

Mola hidatidiforme:

- Es la etapa final de un embarazo con degeneración en el que las vellosidades se han hecho hidrópicas y los elementos trofoblásticos han sufrido grados variables de

proliferación. En el coriodenoma o mola invasora local hay invasión del miometrio por las vellosidades de la mola hidatidiforme. (40)

Mixedema:

- Es la reacción característica a la deficiencia de hormona tiroidea en el adulto (hipotiroidismo). (40)

Neoplasia:

- Es una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede al de los tejidos Normales y no está coordinado con el mismo y persiste de esa misma manera excesiva tras el cese de los estímulos que dieron lugar al cambio; a esta definición podríamos añadir que la masa anormal no sirve a ningún propósito, consume a aquello que la alberga y es virtualmente autónoma. Consume a lo que la alberga porque el crecimiento del tejido neoplásico compite con células y tejidos normales para la obtención de suministros energéticos y sustratos nutritivos(40)

Oligomenorrea:

- Es la disminución de la frecuencia de la menstruación de tal forma que el intervalo entre los ciclos es hasta de 40 a 90 días; hay menos de 4 ciclos al año y puede haber síntomas molestos de infertilidad, hemorragia disfuncional, hirsutismo y acné. (40)

PBI:

- Siglas en inglés de Yodo Unido a Proteínas.

Polimenorrea :

- Ó polimenia.- Menstruaciones con intervalos excesivamente frecuentes, menores de 21 días (periodo libre de hemorragia, inferior a 18 días) pero que son normales en cantidad y duración. (40)

Presión Diastólica :

- Presión arterial más baja durante la diástole. (22)

Presión Sistólica :

- Presión máxima que se alcanza durante la sístole. La presión en la aorta braquial y otras grandes arterias normalmente sube a un valor máximo (presión sistólica) de 120 mm de Hg aproximadamente durante cada ciclo cardiaco y cae a un valor mínimo (presión diastólica) de cerca de 70 mm de Hg. (22)

Prostaglandinas:

- Las prostaglandinas (Pgs) son un grupo de ácidos grasos cíclicos poseedores de intensas actividades biológicas que afectan la función celular en todos los sistemas orgánicos.
- Originalmente fueron aislados como extractos liposolubles de próstata de corderos y humanos, pero luego fueron identificados en la mayoría de los tejidos de mamíferos. El compuesto original, ácido prostanoico, contiene una cadena de 20 carbonos con un anillo ciclopentano. (40)

Quistes:

- Tumor formado por un saco cerrado, normal o accidental, especialmente el que contiene líquido o una sustancia semisólida. (40)

Radical Libre

- Compuesto activo en el cual no están saturados todos los átomos por ejemplo: C, N, O etc.

Radioisótopo:

- La propiedad más útil de un radioisótopo es su emisión de radiación electromagnética en forma de rayos γ que son fáciles de descubrir con instrumentos modernos. Cada isótopo radiactivo va desintegrándose con un ritmo peculiar (semi desintegración o vida media) y tiene un espectro característico de energías de rayos γ . Estas dos propiedades permiten su identificación. (40)

Receptor Celular:

- Proteínas integrales expuestas en el exterior de las membranas celulares que transmiten información a través de éstas al citoplasma. (41)

Rf:

A la relación entre la distancia recorrida por una muestra y la distancia recorrida por el frente de un solvente desde el sitio de la aplicación de la muestra en una determinación por cromatografía en capa fina o cromatografía en papel, se denomina Rf. (41)

Sephadex:

- Tamiz molecular que separa compuestos en base a su tamaño. (41)

Sinapsis

Apareamiento específico de los cromosomas homólogos que ocurre típicamente durante el cigonema de la profase I meiótica. Proceso mediante el cual son transmitidos los impulsos de una célula nerviosa a otra.(22)

Sístole:

- Y Diástole.- Todo el ciclo cardiaco está compuesto de un periodo de relajación llamado diástole, durante el cual se lleva a cabo el llenado de las cavidades. A este intervalo le sigue una fase de contracción llamada sístole, y durante ésta la sangre es expulsada a presión desde el corazón. Como la sangre es un líquido, y por lo tanto no puede comprimirse, la presión generada durante la contracción sistólica del músculo cardiaco se transmite en su totalidad a la sangre dentro de sus cavidades. (33,)

Taquicardia Supraventricular:

- Trastorno en el que la frecuencia cardiaca aumenta súbitamente a 100 a 200 latidos/min. (40)

Tasa Metabólica:

- Es una medida aproximada del costo energético del mantenimiento de las actividades corporales internas en reposo, latidos cardiacos, respiración, función renal, equilibrio osmótico, actividad cerebral y temperatura corporal. Compara el consumo de oxígeno medido con los valores normales conocidos y se expresa como un porcentaje de la predicción con una variación normal considerada de +10 -15%. La tasa metabólica basal se mide bajo un determinado conjunto de condiciones estándar; el sujeto debe estar despierto, descansando en posición supina, en una habitación tibia y con ayuno de 12 horas por lo menos. De este modo el consumo de energía se aproxima lo más estrechamente posible a las condiciones del sueño. (41)

Tirotoxicosis:

- Estado morbozo producido por la producción endógena aumentada o administración excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo). (22)

Transporte Activo:

- Proceso mediante el cual las moléculas atraviesan la membrana hacia el interior de las células. El transporte activo requiere un suministro continuo de energía y transporta moléculas en forma unidireccional, frecuentemente con un gradiente electroquímico en contra. (41)
- Mecanismo de transporte caracterizado por un portador selectivo y saturable. Este mecanismo sólo acepta para transporte aquellos substratos que tienen una configuración

molecular relativamente específica y el proceso también depende de la disponibilidad del portador. El transporte activo requiere gasto de energía por parte de la célula, y pueden acumularse dentro de ella sustratos contra un gradiente de concentración. Los procesos de transporte activo parecen limitados a agentes de gran similitud estructural con constituyentes corporales normales. Estos agentes suelen ser absorbidos en zonas especiales del intestino delgado. Se han identificado procesos de transporte activo para diversos iones, vitaminas, azúcares y aminoácidos. (40)

TSH:

- Hormona estimulante de la tiroides

Vasodilatación :

- Dilatación de vasos sanguíneos de resistencia. (22)

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander, M., Nicholas. Iodothyronines and Iodotryronines CRC Handbook of HPLC for the separation of aminoacids, peptides and proteins. Endocrinology 1, 291-301, 1986.
2. Atterwill C. Brown C., et. al. (1989). Studies on the Effects of Omeprazole on Thyroid Function in the Rat. J. Pharmacol. 41. 733-735.
3. Balcells, G., A., *La Clínica y el Laboratorio*, 12ava edición, Ed. Marín, Barcelona España, 1981.
4. Bennington, J., Fouty, R., Hougis , C., *El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico*. Ed. La Prensa Médica Mexicana, México, 1976, 305-306, 318-329, 728.
5. Berger Sheldon (1987) *Prueba de la Función Tiroidea Endocrinóloga parte II. s/v No. 607-623.*
6. Bergman Donala A. (1990). Thyroid Physiology and Immunology Otolaryngologic Clinics of North America. 23:2. 231-249
7. Bernard Henry, J., *Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*, 7a-edición, Ed. Salvat, Tomo Y, México 1984, 408-425.
8. Blasi, F., and R. V. De Mesi, J. *Chromatog.*, 28, 33 (1967).
9. Bolander Franklin F. /1989), *Molecular Endocrinology.*, Academic Press, Inc. United States of America. pp 36-40.
10. *British Pharmacopoeia*, 1973.
11. Chalmers, J. R. et. al., *J. Chem. Soc.*, 1949, 3424. .
12. Chantrene, H. *Biochim. Biophys. Acta.*, 95, 351, (1965).
13. *Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 6a edición, SSA, México, 1995.
14. Crone D., α and β Thyroid Hormone Receptors Bind Immediately to the Rat rGH Gene TATA Box in Negative Hormone-responsive. Promote Region. *J. Biol. Chem.* 10851-10856. (1990)

15. Delgado N., *Determinación de algunos Parámetros Físicos y Bioquímicos en ratas tiroidectomizadas parcialmente y Efectos provocados sobre éstas al administrar Hormonas Tiroideas*. UNAM. México. Tesis, 1989
16. Dillman w. H. (1986) *Mecanismo de Acción de las Hormonas Tiroideas*. Clínicas Médicas de Norte América "Enfermedades de la Glándula Tiroides". Emalsa, S. A. España Vol. 5 pp. 892-899.
17. Ekholm Ragnar. (1990) *Biosynthesis of Thyroid Hormones*. International Review of Cytology. Vol. 120. 243-281.
18. Evert, H., E., *J. Phys. Chem.*, 64, 478 (1960).
19. Faircloth, M. A., et. al., *Analyt. Biochem*, 12, 43 (1965).
20. Felder, E., et. al., *Farmaco*, 19, 219 (1964).
21. Fujita Hisao. (1988) *Functional Morphology of the Thyroid*. International Review of Cytology. Vol. 113. 145-181.
22. Ganong, F. W., *Fisiología Médica*, 11ava edición, Ed. El Manual Moderno, México, 1988.
23. Gehring, D. and Hoffmann, G., *Nucl. Med.*, Suppl, 9, 765 (1971).
24. Gemmill, C. C., *Arch. Biochem, Biophys.*, 54, 359 (1955).
25. Goodman, L. S., Gilman, A., *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 5ª edición, Nueva Editorial Interamericana, México, 1978, pp 1179.
26. Green, W. L., *J. Chromatogr.*, 72, 83, (1972).
27. Guyton, A. C., *Tratado de Fisiología Médica*, 6ª edición, Nueva Editorial Interamericana, México 1984, 1102-1112.
28. Hagen, G. A., et. al., *Analyt. Biochem*, 33, 67 (1970).
29. Harrington, C. R., *Biochem J.* 22, 1429 (1928).
30. Holak, W., Shostak, D., *Differential Pulse Polarographic Analisis of Tryroid Hormone: Determination of iodine, Thyroxine and Liothyronine*, Food and Drug Administration, Department of Health, Education and Welfare, Brooklin, N. Y. 1987.
31. Houssay (1986) *Fisiología Humana*. Ed. El Ateneo. México, pp. 532-555.

32. Jawetz, E., Meyers, F., *Manual de Farmacología Clínica*, 4ª edición. Ed. El Manual Moderno, México, 1980. pág. 382
33. Jensen, D., *Fisiología* 1ª edición. Nueva Editorial Interamericana, México. 1979 pp. 1007-1021.
34. Jones, J. E., and Shultz, J. S., *Clin. Endocrinol. Metab.*, 975 (1966).
35. Kaplan, A., Lawrence, *Química Clínica*, Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1984, pág. 886.
36. Kaplan M. (1985) Valoración Clínica y de Laboratorio de Anormalidades Tiroideas. *Clínicos Médicos de Norte América. "Enfermedades de la Glándula Tiroideas"* 5. 905-921.
37. Krupp, M., Chatton, M., Werdegar, D., *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*, 24ª edición, Ed. El Manual Moderno, México, 1986.
38. Litter, M., *Compendio de Farmacología*, 3ª edición, Ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1986, pp 418-420
39. Mandl, R. H., and Block, R. J., *Arch. Biochem. Biophys.*, 81, 25 (1959).
40. *El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica*, 7ª edición, Nueva Editorial Interamericana, México, 1986, pp 921
41. Martin W. D., Mayers A. P., et. al., (1988) *Bioquímica de Harper*. Ed. El Manual Moderno S. A. México pp 245-247. 482-499. 507-545.
42. *The Merck Index*, 8th de., Merck &, Inc., Rhway, N.J.
43. Mougey, E. H., and Mason, J. W., *Analyti. Biochem.*, 6, (1963)
44. Nohm, H., and Seidel, W., *Chem. Ber.*, 96, 1 (1963).
45. Okabe, N., Mano, N., Tahira, S., *Binding Characteristics of a Major Thyroid Hormone Metabolite, 3,3',5'-triiodo-L-Thyronine, to bovine Serum Albumin as Measured by fluorescence*, Faculty of Pharmaceutical Science, Kinki University, Osaka (Japan), 1988.
46. Orten, J., Newhaus, O., *Bioquímica Humana*, 10ª edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1984.
47. Post, A., Warren, R., J., *Sodium Levothyroxine Analytical Profiles of Drug Substances*. Merck, México, 1976, pp. 226-281

molecular relativamente específica y el proceso también depende de la disponibilidad del portador. El transporte activo requiere gasto de energía por parte de la célula, y pueden acumularse dentro de ella sustratos contra un gradiente de concentración. Los procesos de transporte activo parecen limitados a agentes de gran similitud estructural con constituyentes corporales normales. Estos agentes suelen ser absorbidos en zonas especiales del intestino delgado. Se han identificado procesos de transporte activo para diversos iones, vitaminas, azúcares y aminoácidos. (40)

TSH:

- Hormona estimulante de la tiroides

Vasodilatación :

- Dilatación de vasos sanguíneos de resistencia. (22)

48. Peco-Beeck p., Sonio M., Ferreira M., et. al. (1985) Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 312:17, 1085-1090.
49. Phillips D.I.W., Lazarus J., et. al. (1988). Iodine Metabolism and the Thyroid. *Journal of Endocrinology*. 119, 361-363.
50. Pitt-Rivers, R., *Biochem. J.*, 43, 223 (1948).
51. Potter, D., O., Rose, M., *Estudio Clínico Integral*, 1ª edición, Ed. Interamericana, México 1985, pp. 714.
52. Quelette, R., and Balcius, J. F., *J. Chromatogr.*, 24, 465 (1966).
53. Roti E., Minelli R., et. al., (1990) Iodine-Induced Hypothyroidism in Euthyroid Subjects With a Previous Episode and Metabolism. 70:6 pp 1581-1585.
54. Sakurada, T., et. al, *J. Tahuku, Exp. Med.*, 99, 179 (1969).
55. Shapiro, O. and Gordon, A., *Proc. Exp. Biol. Med.*, 121, 577.
56. Scheingart, M., *Endocrinología, Clínica - Diagnóstico - Tratamiento*, Editorial Bibliográfica Argentina, Buenos Aires, Argentina, 1953.
57. Silbergl. F. and Despopoulos (1985). *Actas de Fisiología Científica*. PLM S.A. México 212-222, 230-236.
58. Smith Kline & French Laboratories, Philadelphia, P.A.
59. Stouffer, J. E., et. al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 127, 261 (1965).
60. Tepperman, Jay *Fisiología Metabólica y Endócrina*, 3ª edición, Ed. Interamericana, México, 2975.
61. Tietz, N., W., *Química Clínica Moderna*, 1ª edición, Ed. Interamericana, México, 1972.
62. *United States Pharmacopoeia XXIII*, 1995.
63. *Vademécum Académico de Medicamentos*, UNAM (Programa de Libro de Texto Universitario), México. 1984
64. West, C. D. et. al., *Analyt. Biochem.*, 12, 41 (1965)
65. West J. (1990), *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica.*, Ed. Médica Panamericana, Argentina. pp. 1020-1030.

66. Williams, A. D., et. al., *J. Chromatogr.*, 45, 371 (1969).
67. Wilson, M. Soumen *Kemistilehto*, 45, 53 (1972).
68. Mu, C. and Ling, B. C., *Analyt. Biochem.*, 37, 313 (1970).