
ACTUALIZACIÓN EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN CANINOS. PRIMERA PARTE: FUNCIONAMIENTO NORMAL.

José Henry Osorio¹
Catalina López Salazar²

RESUMEN

Objetivo. Actualizar conceptos sobre el funcionamiento normal de la glándula tiroides en caninos.

Materiales y métodos. Se analizó la literatura disponible de los últimos 50 años en las bases de datos BBCS-LILACS, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Scirus, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos.

Resultados. Se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos en la presente revisión, por lo cual puede clasificarse en 3 secciones a saber: síntesis de las hormonas tiroideas, transporte de las hormonas tiroideas, funciones de las hormonas tiroideas.

Conclusión. La glándula tiroides juega un papel importante, como productora de hormonas tiroideas, siendo necesarias para la diferenciación celular y crecimiento del organismo. El buen funcionamiento de las vías metabólicas depende de estas hormonas, las que tienen efectos específicos sobre diferentes órganos, manteniendo la homeostasis entre todos los tejidos.

Palabras clave: hormonas, tiroides, perros.

UPDATE OF THE THYROID GLAND FUNCTIONING IN CANINES. PART I: NORMAL FUNCTIONING

ABSTRACT

Objective. To update concepts related to normal function of the thyroid gland in canines.

Materials and methods. Information from the last 50 years including the BBCS-LILACS data bases, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus and Scirus, databases as well as historical articles, texts and references cited in work published to date were analyzed.

Results. Pertinent information related with the objectives proposed in the present review was found and analyzed. It was then divided into three sections as follows: synthesis of thyroid hormones, transport of thyroid hormones and functions of thyroid hormones.

Conclusion. The thyroid gland plays an important role producing thyroid hormones which are necessary for cellular differentiation and organic growth. The adequate functioning of metabolic ways depends of these hormones, which have specific effects on different organs maintaining homeostasis between all tissues.

Key words: hormones, thyroid, dogs.

¹ Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas. E-mail: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

² Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides se localiza circundando la tráquea, y es una glándula endocrina que se caracteriza por tener un alto grado de vascularización, estructura compacta y un color rojizo. Esta glándula representa aproximadamente 0,2% del peso corporal de un canino. Por su condición de glándula endocrina secreta las hormonas producidas al torrente sanguíneo, donde se dirigen a las células blanco (1). Los dos lóbulos laterales, izquierdo y derecho, comprenden la mayor parte de la glándula. Tienen una forma alargada, estrecha, elipsoidal y aplanada. Están situados sobre las caras laterales de la tráquea, cerca a la laringe y se extienden a lo largo de los seis o siete primeros anillos (2). Ambos lóbulos están conectados por un istmo que se extiende a través de la cara ventral de la tráquea. Dicho istmo es de carácter variable, ya que en perros de tamaño grande se presenta como una cinta glandular de 1cm de ancho, en perros medianos a menudo está ausente y en perros pequeños habitualmente no se encuentra. En caninos, pueden encontrarse glándulas tiroideas accesorias, 3 o 4 a cada lado, o en la línea media cerca al hioides, después de la extirpación de la glándula. Las glándulas tiroideas normales en los perros, no son palpables (3).

La vascularización de la glándula consta principalmente de dos arterias tiroideas, relativamente gruesas, que se originan desde la carótida. Sus ramas penetran la glándula por las extremidades o el borde dorsal. Las venas son voluminosas y abocan a la vena yugular interna. La glándula posee una doble innervación autonómica, adrenérgica de los ganglios cervicales y colinérgica de los nervios vagos. Esta innervación regula básicamente el flujo sanguíneo de la glándula, lo que modula el aporte de TSH (hormona estimulante de la tiroides), yodo y otros sustratos esenciales para el metabolismo normal de la tiroides (4). La función principal de la tiroides es la producción de las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Para mantener una cantidad adecuada de hormonas

tiroideas en el organismo, el organismo cuenta con un mecanismo de retroalimentación endocrino, conformado por el hipotálamo, la adenohipófisis y la tiroides. La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas está regulada principalmente por la hormona estimulante de la tiroides, TSH, también llamada tirotropina. Esta es producida por las células tiotropas presentes en la adenohipófisis. Esta hormona presenta un ritmo diario normal, y su nivel máximo en la circulación se alcanza durante la noche (5). Por su parte, la producción de TSH está regulada por la hormona liberadora de la tirotropina, TRH, producida en el hipotálamo. La TRH es secretada a las terminaciones nerviosas de la eminencia media y de allí es transportada a la adenohipófisis. La TSH en la tiroides, estimula todas las actividades de síntesis y secreción dentro de la célula folicular tiroidea. Las hormonas tiroideas al ser liberadas a la circulación, ejercen una retroalimentación negativa sobre la producción de TRH y TSH (6). Los estados de ansiedad y excitación, producen una disminución en la secreción de TSH ya que se aumenta el metabolismo y el calor, lo cual tiene un efecto negativo en el centro del calor. En cambio, en condiciones de frío se eleva la producción y secreción de la TRH y la TSH, debido al estímulo de los centros hipotalámicos del control de la temperatura (7). Las células tiotropas de la adenohipófisis son las controladoras del sistema, ya que el nivel de hormonas tiroideas que perciben es representativo de la concentración de estas en el organismo, y no se requiere recibir señales de otros tejidos como el muscular sobre la cantidad de hormonas tiroideas que llegan a éste (8). La TSH estimula la célula funcional de la tiroides, la célula folicular o folículo. Los folículos son la unidad básica funcional de la tiroides, y consisten en una capa simple de células epiteliales que encierran una cavidad llamada lumen folicular, cuyo diámetro oscila entre 3 y 300 μm . El lumen está lleno de un coloide proteínico de aspecto claro, que contiene gránulos homogéneos de glicoproteína, la tiroglobulina principalmente, producto de las actividades secretorias de las células

foliculares. Este coloide es la principal forma de almacenamiento de las hormonas tiroideas (9). El segundo tipo de célula endocrina encontrada en la tiroides, la células C o parafoliculares, se localizan en la pared folicular o los espacios interfoliculares. Estas células producen y secretan una hormona polipeptídica llamada calcitonina, importante en la regulación del calcio (10). El yodo es fundamental en la síntesis de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), siendo utilizado para yodación de la proteína tiroglobulina para obtener las formas finales de las hormonas tiroideas. Por esta razón, es una ventaja que la glándula tenga un sistema altamente especializado de acumulación de la mayor cantidad posible de yodo disponible en la sangre. Por otro lado, debido a la morfología del folículo tiroideo, la tiroides está conformada no solo para transportar, sino para almacenar el yodo para cumplir con demandas futuras, mostrando una adaptación notable a la escasez de yodo en el ambiente (11). En la dieta de los animales el yodo se encuentra en cantidades

limitadas, muchas veces insuficiente para los requerimientos del organismo. Las plantas marinas son ricas en yodo, pero en lugares terrestres muchas regiones del mundo tienen deficiencias de yodo (12). La dosis diaria recomendada de yodo es 35 µg/kg (276 nmol/kg pv) para un perro adulto y 70 µg/kg (551,6 nmol/kg pv) para un cachorro en crecimiento. La absorción intestinal de este mineral es muy eficiente y existe un mecanismo de reciclaje interno del mismo. Pocas cantidades de yodo se pierden del organismo por vías excretorias como la orina, saliva, lágrimas, leche, sudor y heces. Es notable también que la tiroides puede almacenar grandes cantidades de hormona, suficientes para 1 a 3 semanas de secreción normal, a diferencia de otras glándulas endocrinas. La tiroides contiene aproximadamente el 20% del yodo total del organismo. El contenido de yodo varía con la cantidad ingerida de este mineral y con el estado funcional de la glándula, pero usualmente contiene alrededor de 10 a 40 mg de yodo por 100 g de tejido tiroideo (13).

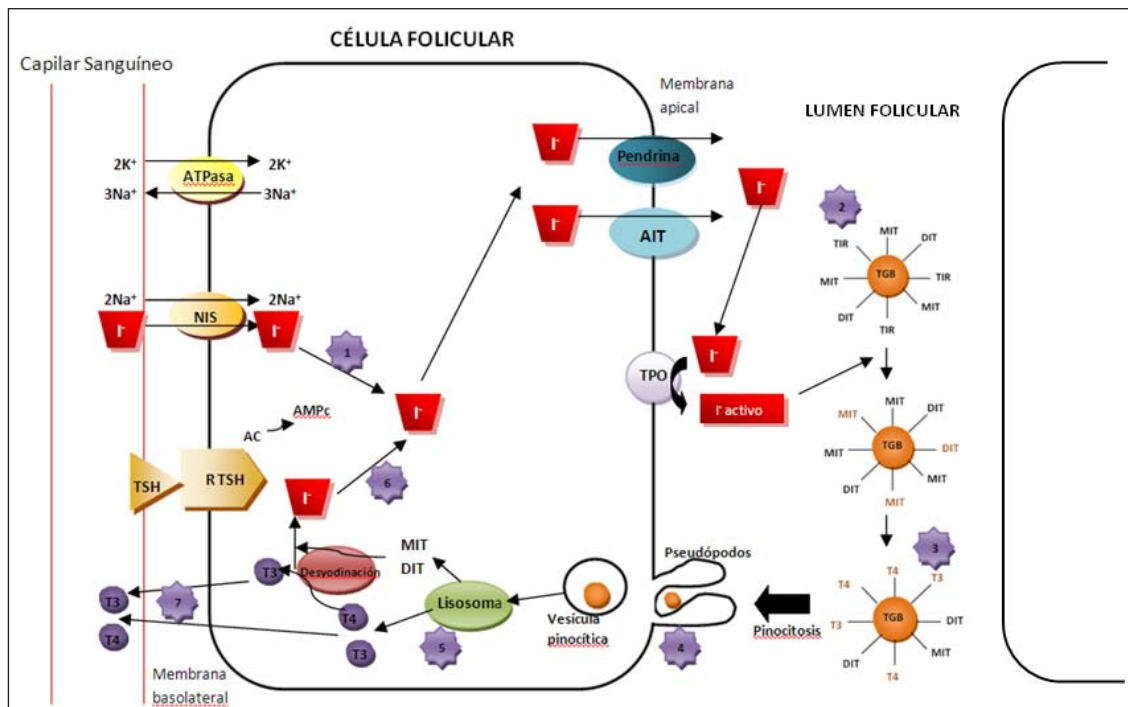


Figura 1. Proceso de síntesis de hormonas tiroideas. 1: Captación de yodo. 2: Organización del yodo, yodación de la tirosina. 3: Acoplamiento. 4: Pinocitosis por medio de pseudópodos desde el coloide. 5: Proteólisis de la tiroglobulina. 6: Reciclaje de yodo. 7: Liberación.

La captación de yodo es el primer paso para la producción de las hormonas tiroideas. La fuente de yodo del organismo es exclusivamente la ingestión de alimentos que contengan este mineral. El yodo puede ser absorbido tanto en su forma inorgánica (I^-) como la orgánica (IO_4^-). La vía de absorción más importante es a través de las células de la mucosa del intestino delgado proximal. También puede haber absorción en menor grado de compuestos yodados a través de las membranas mucosas o epitelio dañado (14). Posteriormente, se realiza la hidrólisis enzimática del yoduro en células del hígado y el riñón, de ahí pasa a la circulación sanguínea al unirse a proteínas séricas, principalmente la albúmina. El yodo circulante es captado especialmente por la glándula tiroidea, pero también entra al riñón, las glándulas salivales y la glándula mamaria lactante (15). Esta es importante ya que permite la transferencia de yoduro a la leche, donde es ingerido por el recién nacido lactante para que este tenga disponibilidad del mineral para sintetizar hormonas tiroideas. La eliminación de yodo se realiza primordialmente en forma de yoduro a través del riñón, y en menor cantidad por las heces en forma de yodo orgánico (16).

Para que la síntesis de hormonas se pueda llevar a cabo, el yodo ingerido en la dieta es transportado activamente desde la sangre contra un gradiente de concentración a través de la membrana plasmática hacia el citoplasma de las células foliculares (captación de I^-). Posteriormente, es transportado pasivamente hacia el lumen folicular (flujo de I^-), donde se realiza la síntesis hormonal (17). El simportador Na^+/I^- , NIS, consiste en una glucoproteína presente en la membrana plasmática de las células foliculares, que permite el transporte activo de yodo al interior de las células. Tiene un peso molecular de 87 kDa y está compuesta por 643 aminoácidos. El mecanismo de acción del NIS, consiste en asociar el transporte de Na^+ al interior de la célula a favor de su gradiente electroquímico y simultáneamente el transporte de I^- en contra del gradiente de concentración, hacia el citoplasma de la célula folicular (18).

En condiciones fisiológicas, el NIS permite la concentración de iones I^- dentro de la célula de 20 a 40 veces superiores a las encontradas en la circulación sanguínea en condiciones normales, y hasta 250 veces en etapas activas (19). Por cada molécula de I^- se transportan dos moléculas de Na^+ . El gradiente de Na^+ que permite la captación de yodo, se mantiene en equilibrio gracias a la Na^+/K^+ ATPasa, que con gasto de ATP, transporta activamente 3 moléculas de Na^+ hacia el exterior de la célula, y 2 moléculas de K^+ hacia el citoplasma. Ambos transportadores de membrana se localizan en la cara basolateral de las células foliculares, adyacentes al flujo sanguíneo (20).

Aunque la presencia del simportador NIS se concentra principalmente en la tiroidea, también se ha encontrado en células epiteliales de órganos secretores como el estómago, las glándulas salivares o la glándula mamaria; además, puede encontrarse en las mucosas intestinales, placentarias y renales. Su función está regulada directamente por la TSH (21).

En la actualidad se conocen algunos compuestos que inhiben la entrada de iones I^- a las células foliculares. La ouabaína por ejemplo, un potente esteroide cardiotónico, inhibe la bomba Na^+/K^+ ATPasa, interrumpiendo el gradiente necesario para el transporte de I^- (22).

Otro tipo de compuestos como los tiocianatos (SCN^-), los percloratos (ClO_4^-), los nitratos y bromuros, inhiben el paso a través de la membrana del yodo, ya que pueden actuar como inhibidores competitivos del yodo al ser iones de tamaño, forma y carga similar. El transporte también es autorregulado por los niveles intratiroideos de I^- , aumentando en estados de depleción y disminuyendo en caso de exceso (23). Por otra parte, el mecanismo del flujo de I^- hacia el lumen folicular, no está esclarecido completamente, pero se sugiere que es mediado por otro transportador de membrana situado en el borde apical de las células foliculares. Dicho transportador se desconoce, pero existen

2 proteínas, la pendrina y el AIT (transportador apical de yodo), que han sido propuestas como posibles mediadoras del flujo de yodo hacia el lumen folicular (24).

La pendrina es una proteína con peso molecular de 100 KDa y compuesta de 780 aminoácidos. Este transportador se encuentra esencialmente en la tiroides, pero también puede hallarse en las células de los túbulos recolectores en el riñón. Su función principal es permitir el transporte de aniones, especialmente cloruros, nitratos y bicarbonatos, independientemente del transporte de sodio. El papel que desempeña en el transporte de yodo al folículo luminar no está comprobado hasta el momento, pero se sugiere que puede tener un cotransportador o ser parte de un complejo multiproteico que se encarga de este transporte (25).

Por su parte el AIT o transportador apical de yodo también es considerado como un transportador potencial de yodo al folículo luminar. Se trata de una proteína de peso molecular de 69 KDa compuesta por 610 aminoácidos y se localiza en el polo apical de la célula folicular. Se conoce que su función es transportar iones monocarboxílicos en contra del gradiente de Na^+ . Su papel en el transporte de yodo es discutido ya que la TSH no tiene influencia sobre su regulación (26). Una vez el yodo se encuentra en el lumen folicular, se lleva a cabo un paso crítico en la formación de las hormonas tiroideas, la conversión de iones yoduro a una forma oxidada de yodo, I^0 o I^3 , que tiene la capacidad de unirse directamente al aminoácido tirosina (27).

Esta reacción es catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea (TPO), y cuenta con la presencia de peróxido de hidrógeno, generado por la actividad catalítica de una enzima NADPH dependiente de calcio presente en el borde apical; estos componentes combinados conforman un sistema eficiente para la oxidación del yodo. La peroxidasa se encuentra en la membrana apical de la célula folicular, allí se libera el yodo en el lugar donde se libera la

tiroglobulina desde el aparato de Golgi hacia el lumen folicular. Cuando el sistema de la enzima peroxidasa se bloquea, o existe una ausencia congénita de esta enzima, la capacidad de síntesis de hormonas tiroideas es nula (28). La función normal de esta enzima puede ser inhibida por agentes tirotóxicos como los tiouracilos y tioureas (29).

El paso siguiente en la síntesis de hormonas tiroideas tiene que ver con la presencia de la tiroglobulina (Tgb), esta es una glicoproteína de peso molecular de 660 KDa, solo 10% de su estructura consiste en carbohidratos y constituye el 75% de las proteínas tiroideas. Esta glicoproteína es la matriz para la síntesis de las hormonas tiroideas, y es la forma de almacenamiento de estas últimas en la glándula. Está codificada por un RNA con 8600 nucleótidos, y al sintetizarse la porción peptídica en los ribosomas que se encuentran en retículo endoplásmico rugoso, se comienza la glucosilación en dicho organelo y se continúa en el aparato de Golgi. Una vez concluye este proceso, la Tgb se incorpora a las vesículas citoplasmáticas exocíticas, que migran hacia la membrana apical para fusionarse con ella. En este estadio, la Tgb glucosilada, es apta para ser yodinada y luego almacenada en el lumen folicular (30). Posteriormente se da la organificación de la tiroglobulina, este proceso consiste en la unión del yodo a la molécula de tiroglobulina. El yodo oxidado, se une directamente al aminoácido tirosina, lo cual es eficiente gracias a la enzima yodasa, que cataliza la unión. Así, a medida que la tiroglobulina se libera al lumen folicular, el yodo se une a una molécula de tirosina. Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 tirosinas disponibles para convertirse en los sustratos que se combinan con el yodo oxidado para formar las hormonas tiroideas. De esta forma las hormonas tiroideas se forman dentro de la tiroglobulina. Es decir, la tiroxina y triyodotironina formadas a partir de la tirosina hacen parte de la molécula de tiroglobulina durante la síntesis de más hormonas y durante

el almacenamiento dentro del coloide en el lumen folicular (31). Los productos yodados iniciales son la monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT). En condiciones normales se forma mayor cantidad de DIT, pero cuando el yodo es escaso hay menor tasa de yodación y la relación DIT/MIT es inversa. Este proceso también es catalizado por la TPO. El acoplamiento de dos moléculas de tirosina yodada permite la aparición de las hormonas tiroideas, 2 moléculas de diyodotirosina unidas forman tetrayodotironina (T4 o tiroxina) que constituye el producto más importante de la síntesis hormonal, y la unión de una monoyodotirosina y una diyodotirosina forman triyodotironina (T3), que representa la quinceava parte del número total de hormonas producidas (32). Existen mecanismos de control que forman parte de la hormonogénesis tiroidea, entre ellos están los mediados por el aumento de los niveles citoplasmáticos de ácido ascórbico y del glutatión reducido, que disminuyen los niveles de $H_2O_2^-$ (33).

Al finalizar la síntesis hormonal, cada molécula de tiroglobulina contiene hasta 30 moléculas de tiroxina y algunas de triyodotironina. En un canino normal, aproximadamente el 30% de la masa tiroidea corresponde a tiroglobulina, lo que corresponde a una cantidad suficiente de hormona para cubrir las necesidades del organismo durante 2 a 3 meses. Por esta razón cuando cesa la síntesis hormonal, los efectos fisiológicos causados por el déficit tardan meses en aparecer (34).

La tiroglobulina almacenada en el lumen folicular está separada de los capilares por una capa densa de células foliculares. Por esta razón esta molécula debe entrar a la célula folicular para que las hormonas sean liberadas a la circulación sistémica. La tiroglobulina como tal, no se libera a la sangre en cantidades significativas, por esta razón debe pasar por un proceso de escisión, para que así puedan separarse la tiroxina y triyodotironina y sea posible enviarlas a través del torrente sanguíneo a los diferentes tejidos

blanco (35). Este proceso comienza al emitirse extensiones de protoplasma desde la superficie apical de la célula, llamadas pseudópodos, que captan pequeñas porciones del coloide luminal formando vesículas pinocíticas, que entran de nuevo a la célula. Dicho proceso se lleva a cabo por estimulación aguda de TSH. Inmediatamente las vesículas pinocíticas migran a la membrana basal de la célula y se fusionan con los lisosomas celulares. Estos lisosomas son ricos en proteasas, esterases y fosfatasa; las proteasas degradan las moléculas de tiroglobulina a fragmentos peptídicos y aminoácidos libres, incluidos T4, T3, MIT y DIT. Solamente la tiroxina y triyodotironina son liberadas a la sangre, en una relación 20:1. Este proceso no está muy claro, pero se mantiene la teoría de que las hormonas se difunden al torrente sanguíneo desde la célula folicular por un gradiente de concentración (36).

Alrededor de las tres cuartas partes de tirosina no es liberada como hormonas, sino que permanece como MIT y DIT, estas no se liberan a la circulación, sino que el yodo que contienen es desprendido por la acción de la yodotirosina deshalogenasa (enzima microsomal dependiente de NADPH) que libera el yodo. Esto impide que las tiroxinas no activas metabólicamente se secreten al torrente sanguíneo. Estas enzimas son activadas por la acción de la TSH, ya que esta aumenta las concentraciones intratiroideas de NADPH. Cuando hay una ausencia congénita de estas enzimas, se presenta un déficit de yodo debido al fracaso en el reciclaje del mismo (37).

El yodo liberado es almacenado de dos formas: un acúmulo pequeño, que contiene el yodo recién liberado, que es utilizado para el recambio inmediato, y un depósito grande que contiene la mayoría del yodo antiguo. Una parte de este yodo es reutilizado en la síntesis, mientras que el resto es secretado desde la glándula a la circulación, y es excretado por los riñones (38).

Alrededor del 93% de las hormonas liberadas por la glándula tiroidea corresponde en condiciones normales a la tiroxina y solo el 7% a la triyodotironina (39).

Transporte de hormonas tiroideas

Dado que las hormonas tiroideas son liposolubles, estas son transportadas en la sangre unidas a proteínas plasmáticas específicas. Al llegar al torrente sanguíneo, el 99% de T4 y T3 se combinan con estas proteínas, sintetizadas en el hígado. La más importante de estas proteínas es la TBG (globulina fijadora de la tiroxina), siendo la prealbúmina ligante de tiroxina y la albúmina fijadora de la tiroxina utilizadas en menor medida (40).

Las funciones de estas proteínas plasmáticas incluyen aumentar la cantidad de hormonas circulantes, retrasar la depuración hormonal y regular el suministro de hormonas a los distintos tipos de tejidos. Los cambios en la síntesis y degradación, o cambios en la estructura de estas proteínas, afectan directamente la cantidad de T3 y T4 circulantes. La producción de TBG está controlada por los estrógenos, por esta razón hay aumento de las hormonas tiroideas en las hembras durante el embarazo (41).

La TBG tiene una alta afinidad a la T4, pero tiene baja capacidad de transporte de las hormonas tiroideas debido a su baja concentración en el plasma. Por el contrario, la albúmina tiene baja afinidad por las hormonas tiroideas, pero debido a sus altas concentraciones tiene una alta capacidad de transporte. En ausencia de TBG, esta proteína es la principal transportadora de hormonas tiroideas. También se presenta la tercera clase de proteína transportadora, la prealbúmina, que es específica para tiroxina, y su especificidad y capacidad son intermedias entre la albúmina y la TBG (42). Los niveles circulantes de las proteínas ligadoras pueden afectarse por agentes farmacológicos como los salicilatos y la fenitoína (43).

La hormona que se encuentra ligada a las proteínas transportadoras, está en equilibrio reversible con una fracción "libre". Solo la hormona libre está disponible para su uso en los diferentes tejidos. Por ende, los mecanismos

homeostáticos que regulan el eje tiroideo, pretenden mantener concentraciones adecuadas de hormonas libres. Los ajustes para mantener una cantidad normal de hormona libres, se producen rápidamente con un descenso abrupto en la tasa metabólica o estimulando la producción de hormonas tiroideas al liberarse TSH (44).

En caninos aproximadamente algo menos del 1% de T4 y un poco más del 1% de T3 están libres en la sangre, esto se debe a la menor afinidad de las hormonas a las proteínas ligadoras en el plasma de los caninos con respecto a otras especies, donde los porcentajes de hormonas libres son menores. Debido a la gran afinidad de las hormonas tiroideas por las proteínas plasmáticas previamente mencionadas, estas hormonas, especialmente la tiroxina, son liberadas lentamente a los tejidos blanco. La mitad de la T4 en la sangre se libera aproximadamente cada 6 días, y la T3 que tiene menor afinidad, se libera en un día (45). Las concentraciones en sangre de las hormonas tiroideas pueden estar influenciadas por la edad, condiciones climáticas, preñez, medicamentos, estrés, ejercicio y nutrición (46).

Al llegar a los tejidos, las hormonas tiroideas penetran las células a través de mecanismos que aún no están esclarecidos. Dentro de las células, las hormonas pueden ser metabolizadas por distintas vías. La desyodación es la más importante, presentándose también la formación de glucurónidos y sulfatos en procesos de conjugación hepática. En fracciones menores se modifica la fracción alanina de las tironinas por descarboxilación o transaminación (47). El metabolismo de las hormonas tiroideas en los órganos difiere, lo que indica que las enzimas encargadas de metabolizar las hormonas en cada tejido varían, además que existen diversas isoformas de receptores específicos para las hormonas en cada tejido (48).

La mitad de la T4 se desyoda de forma lenta en los días siguientes a la liberación desde

la glándula, formando T3. Por esta razón, la hormona empleada en los tejidos es la T3. El hígado y los riñones, cuentan con la mayor cantidad de enzimas desyodadoras, pero el músculo es el que presenta mayor producción de T3 respecto a su tamaño relativo. La enzima que retira el yoduro del anillo fenólico externo de la tiroxina para formar triyodotironina, es la 5'-monodesyodinasas. Esta enzima es una selenoproteína, ya que en su sitio activo está presente el aminoácido selenocisteína (Se-Cis). También puede presentarse la formación de otro tipo de T3 al retirarse el yodo del anillo fenólico interno de la T4, este producto se llama T3 inversa o reversa (rT3), y tiene un efecto metabólico menor que las hormonas producidas en la tiroides. Este tipo de hormona se forma exclusivamente por la acción de enzimas desyodadoras extratiroideas (49). Dentro del citoplasma la T3, la forma activa metabólicamente de la hormona tiroidea, migra al núcleo y se une al receptor de hormona tiroidea (TR). Se forma entonces el complejo hormona-receptor y se une a elementos de respuesta de hormona tiroidea (TRE), situados encima del promotor de los genes diana, donde puede ejercer una regulación negativa o positiva. Se han descrito 2 isoformas de receptores tiroideos, TR α y TR β . La localización en el organismo de ambas isoformas varía, ya que ambas se encuentran en tejido muscular, óseo, adiposo y cerebral pero TR β se encuentra además en el oído interno, cerebelo, adenohipófisis e hipotálamo, ya que tiene un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (50).

Funciones de las hormonas tiroideas

Los productos hormonales de la glándula tiroides están involucrados en una amplia gama de procesos fisiológicos, y causan alteraciones en la mayoría de vías metabólicas en todos los órganos (51). Los efectos de las hormonas tiroideas se pueden describir en 3 categorías: efectos en diferenciación celular y crecimiento, efectos en vías metabólicas y efectos específicos en órganos y sistemas del organismo.

Uno de los efectos más notables de las hormonas tiroideas es en el crecimiento corporal. El crecimiento fetal temprano, aparentemente está controlado solamente por genes. No existen estudios que determinen que las hormonas tiroideas sean necesarias antes de la aparición de la tiroides funcional en el feto (36). Sin embargo, el crecimiento del neonato y la obtención del tamaño de un adulto normal requieren cantidades adecuadas de hormonas tiroideas (52). Estas hormonas estimulan tanto la osteogénesis como la osteólisis. En el proceso de la osteogénesis estimulan proteínas implicadas en la formación de la matriz ósea como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y colágeno. Por otro lado, en la osteólisis el efecto es indirecto, al estimular la liberación paracrina de factores específicos por parte de los osteoblastos, cuya función es activar los osteoclastos, responsables de la resorción ósea (53). Las hormonas tiroideas también actúan sinérgicamente con la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina I, y otros factores de crecimiento que promueven el crecimiento óseo. También ejercen una acción indirecta en el crecimiento al actuar en la adenohipófisis y el hipotálamo, al ser necesarias para la síntesis y secreción óptima de la hormona del crecimiento, además, estimulan la proliferación de cartílago y la maduración de la epífisis (54).

En el sistema nervioso central, las hormonas y sus receptores se presentan tempranamente en el desarrollo del cerebro del feto, mucho antes de que la glándula tiroides como tal sea funcional. Probablemente, las hormonas presentes en el feto se originan de la madre, y oportunamente cruzan la barrera placentaria hacia el feto. La maduración del sistema nervioso en el periodo después del nacimiento depende totalmente de las hormonas tiroideas, y estas deben estar presentes para el desarrollo normal del cerebro (55). En experimentos realizados en ratas, a las cuales se les retiró la tiroides al nacer, se notó que el crecimiento del cerebro y cerebelo y la mielinización de los nervios se retrasaron considerablemente. Esto se debe a que las

hormonas tiroideas regulan la acción del factor de crecimiento neural (NGF), como también otras proteínas y glucósidos importantes en la mielinización. La vascularidad y el tamaño del cerebro se vieron disminuidos, debido a que se redujo la densidad axonal y la ramificación dendrítica (56).

La tasa de metabolismo basal, que mide el consumo de oxígeno en condiciones de reposo, es altamente sensible al estado tiroideo. La tasa de metabolismo basal de un organismo es la medida de la energía gastada después de la absorción intestinal de la comida, y es proporcional al consumo de oxígeno y al volumen corporal del individuo. Una disminución del consumo de O_2 se deriva de una deficiencia de hormonas tiroideas, y se da el caso contrario en una producción exagerada de estas. El consumo de oxígeno en todos los tejidos excepto el cerebro, el bazo y los testículos depende de las hormonas tiroideas, y aumenta si se presenta un estímulo por parte de estas (57). El consumo de O_2 se debe a la actividad de la mitocondria y es simultáneo a la formación de enlaces de alta energía en ATP. Entonces, se infiere que el consumo de oxígeno es proporcional a la utilización de energía. La T3 acelera los procesos dependientes de ATP, incluyendo la actividad de la ATPasa sodio-potasio, que mantiene la integridad iónica de todas las células y representa el 20% de consumo de O_2 en reposo. La fosforilación del ADP para formar ATP está dada por el gradiente de protones producido a través de la membrana mitocondrial interna por el sistema de transporte de electrones, el cual entrega protones al O_2 para formar agua. Por esta razón ambos procesos, consumo de oxígeno y síntesis de ATP, van de la mano (58). La filtración de protones a través de la membrana, produce una disparidad entre este consumo y la síntesis de ATP, al disipar el gradiente. Por esta razón el consumo de O_2 produce una cantidad de energía extra, que es disipada en forma de calor. Esta filtración de protones depende de proteínas desacoplantes mitocondriales (UCPs) presentes en la membrana mitocondrial interna. Se han

identificado tres tipos de estas proteínas, y todas son reguladas por T3 (59). En animales jóvenes la grasa parda es una importante fuente de calor. Este tejido tiene una amplia cantidad de mitocondrias, que contienen la proteína desacoplante de la mitocondria UCP-1, también llamada termogenina, la cual permite que se oxide una mayor cantidad de ácidos grasos y así producir calor independientemente de las limitaciones impuestas por la cantidad de ADP disponible. La síntesis de la UCP-1 es inducida por T3 y también por la noradrenalina, con efectos sinérgicos entre ambas sustancias. La T3 también aumenta la eficacia de la noradrenalina para liberar ácidos grasos de triglicéridos almacenados, y así brinda combustible para la producción de calor (60).

Las hormonas tiroideas son llamadas "calorigénicas" porque inducen de muchas maneras la producción de calor en la célula, como ya se expuso anteriormente. Estos efectos sobre el metabolismo oxidativo se presentan solo en especies animales que tienen una temperatura corporal constante, lo cual comprueba que los efectos calorigénicos de las hormonas tiroideas están relacionados con la termorregulación. Por esta razón, la exposición prolongada al frío ocasiona un aumento en la producción de TSH por parte de la glándula pituitaria y, por ende, el incremento de los niveles de T3 y T4 en la sangre y los tejidos periféricos. Los principales tejidos blanco de las hormonas tiroideas en cuanto a la estimulación del consumo de O_2 son músculo esquelético, músculo cardíaco, hígado, tracto gastrointestinal y riñón (61). La T3 acelera prácticamente todos los aspectos del metabolismo, incluyendo el uso de carbohidratos. En primera instancia, aumenta la absorción de glucosa en el tracto digestivo, glucogenólisis y gluconeogénesis en las células hepáticas, y la oxidación de la glucosa en el hígado, tejido graso y miocitos. El mecanismo por el cual la hormona produce estos efectos no es directo, aunque induce la síntesis de enzimas que están involucradas en el metabolismo de carbohidratos y lípidos como la enzima

málica, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la 6-fosfogluconato deshidrogenasa, además la T3 actúa como amplificador de otras señales al inducir expresión de genes específicos (62). Algunos transportadores de glucosa como el GLUT4, están también regulados por T3, y al presentarse un estímulo de esta última, se aumenta la captación de glucosa en la célula. También induce la absorción intestinal de carbohidratos. Debido a que la glucosa es un precursor importante para la síntesis de ácidos grasos en células hepáticas y células del tejido adiposo, se necesitan niveles óptimos de T3 para la lipogénesis en dichas células, ya que esta tiene influencia sobre la cantidad disponible de carbohidratos. Además, estimulan las enzimas lipolíticas en el hígado y actúan en la movilización de depósitos de ácidos grasos desde el adipocito, y esta se ve disminuida en individuos con deficiencia de esta hormona (63).

En el organismo animal, las proteínas son degradadas y resintetizadas constantemente. Ambos procesos se ven acelerados con la presencia de la hormona tiroidea. En el caso de exceso de T4 o T3, se presenta catabolismo severo de las fibras musculares. En cuanto a la concentración de proteínas y enzimas en la sangre, las hormonas tiroideas tienen un efecto directo en algunas de ellas como la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la albúmina y la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), afectándose entonces directamente la concentración de hormonas sexuales en el plasma, y presentándose síntomas de impotencia e irregularidades del ciclo estral si la concentración normal varía (64). Las hormonas tiroideas aumentan la actividad de las coenzimas y, por ende, se aumenta su demanda y la de las vitaminas de las cuales se derivan. También

participan en la síntesis de algunas enzimas a partir de vitaminas, por ejemplo permiten la síntesis de la flavina mononucleótido (FMN) y la flavina adenina dinucleótido (FAD) a partir de la riboflavina, al estimular la enzima flavoquinasa que participa en dicha reacción, y son importantes en el metabolismo de algunas vitaminas liposolubles, como el de la vitamina A, ya que influyen en la síntesis de esta a partir del caroteno, participando en la conversión de esta a retineno, sustancia necesaria para la visión nocturna. Se sabe además que inducen la síntesis de transaminasas (GPT y GTO) (65). En cuanto a los efectos en el sistema cardiovascular, las hormonas tienen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo al favorecer la síntesis de la piruvato deshidrogenasa que disminuye la resistencia vascular sistémica. Asimismo, pueden regular el número de receptores beta adrenérgicos, incrementando la sensibilidad a catecolaminas. Por otro lado, en el sistema hematológico estimulan la eritropoyesis. En el músculo esquelético, favorecen la acción contráctil, la síntesis de miosina y de enzimas lisosómicas, además incrementando la acción de la creatinínquinasa y la captación de glucosa (66).

CONCLUSIÓN

La glándula tiroides juega un papel importante, como productora de hormonas tiroideas, siendo necesarias para la diferenciación celular y crecimiento del organismo. El buen funcionamiento de las vías metabólicas depende de estas hormonas, las que tienen efectos específicos sobre diferentes órganos, manteniendo la homeostasis entre todos los tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sisson S, Grossman JD. Anatomía de los animales domésticos. 4ª ed. Barcelona: Salvat; 1959. p. 524-526, 543.
2. O'Rahilly R, et al. Anatomía de Gardner. 5ª ed. México: McGraw-Hill, Interamericana S.A. de C.V.; 1989. p. 794-796.
3. Smith BJ. Canine Anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 54-55.
4. Capen CC. Endocrine Glands. In: Maxie MG, ed. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 379-382.
5. Landek M, Caturegli P. Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Wondisford FE, Radovick S, eds. Clinical Management of Thyroid Disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 3-6.
6. Dumont JE. The action of thyrotropin on thyroid metabolism. Vitams. Horm. 1971; 29:287-412.
7. Fregly MG. Activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during exposure to cold. Pharmacol Ther 1989; 4(1-2):85-142.
8. Molina PE. Endocrine physiology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 73-92.
9. Brook CGD, Marshall NJ. Essential endocrinology. 4th ed. London: Blackwell Science; 2001. p. 78-85.
10. Rijnberk A. Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Dordrecht/Boston: Kluwer Academic Publishers; 1996. p. 35-40.
11. Dohan O, Carrasco N. Advances in Na⁺/I⁻ symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. Proceedings of the Conference entitled Thyroid and Gonadal Hormones in Health and Disease. Mol. Cell. Endocrinol. 2003 Dec; 213(1):59-70.
12. McDowell LR. Iodine, Minerals in Animal and Human Nutrition. 2ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2003. p. 305-334.
13. Andersson H. Clinical Reproductive Endocrinology, Clinical Biochemistry of Domestic Animals 6th ed. San Diego: Academic Press; 2008. p. 623-628.
14. Berson SA. Pathways of iodine metabolism, Symposium on the Pathologic Physiology of Thyroid Diseases. Am J Med. 1956 May; 20 (5):653-669.
15. Myant NB, Corbett BD, Honour AJ, Pochin EE. Distribution of radioiodide in man. Clin. Sci. 1950; 9:405.
16. Keating FR, Power MH, Berkso I, Haines SF. The urinary excretion of radioiodine in various thyroid states. J. Clin. Invest. 1947; 26(6):1138.
17. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid. J. Biol. Chem. 1948; 174:555-564.
18. Levy O, Carrasco N. Structure and function of the thyroid iodide transporter and its implications for thyroid disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes 1997; 4:364-370.
19. Riedel C, Dohán O, De la Vieja A, Ginter CS, Carrasco N. Journey of the iodide transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer. Trends. Biochem. Sci. 2001; 26:490-496.
20. Dai G, Levy O, Amzel LM, Carrasco N. The mediator of thyroidal iodide accumulation: the sodium/iodide symporter. In: Konings WN, Kaback HR, Lolkema JS, eds. Handbook of biological physics.

- Transport processes in eukaryotic and prokaryotic organisms. Amsterdam: Elsevier; 1996. p.343-367.
21. Dohan O, De la Vieja A, Carrasco N. Molecular Study of the Sodium-Iodide Symporter (NIS): A New Field in Thyroidology. *Trends endocrinol metab.* 2000 Apr; 11(3):99-105.
 22. Massart C, Corbineau E. Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2006; 21(3):138-143.
 23. Vanderlaan LE, Vanderlaan WP. The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. *Endocrinology* 1947; 40:403.
 24. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1154:65-82.
 25. Kohn LD, Suzuki K, Nakazato M, Royaux I, Green ED. Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte. *Trends endocrinol metab.* 2001 Jan; 12(1):10-16.
 26. Rodríguez AM, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M, et al. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:3500-3503.
 27. Roche J, Michel R. Nature, biosynthesis and metabolism of thyroid hormones. *Physiol. Rev.* 1955; 35:583.
 28. Nussey SS, Whitehead SA. *Endocrinology: An integrated approach.* Exeter: BIOS Scientific publishers limited; 2001. p. 71-79.
 29. McGinty DA, Sharp EA. Effect of iodine intake on thyroid iodine distribution and thyroid weight of rats treated with thiouracil and other goitrogens. *J. Clin. Endocrinol.* 1946; 6:473.
 30. Roland M, Montfort M, Lissitzky S. Efficiency of thyroglobulin as a thyroid hormone-forming protein. *Biochim Biophys Act* 1993; 303:338-347.
 31. Gross J, Pitt-R R. 3,5,3' triiodothyronine. Isolation from the thyroid gland and synthesis. *Biochem J.* 1953; 53:645-650.
 32. Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine III: Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem. J.* 1927; 21:169-171.
 33. Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. *Endocrinología - Fundamentos de medicina.* 6ª ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2004. p. 40-90.
 34. Goodman HM. *Thyroid Gland, Basic Medical Endocrinology.* 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2003. p. 77-109.
 35. Nunez J. Iodination and thyroid hormone synthesis. In: De Visscher M, ed. *The thyroid gland.* New York: Raven Press; 1980. p. 39-60.
 36. Lissitzky S. Thyroid hormones. In: Baulieu EE, Kelly PA. *Hormones: From molecules to disease.* France: Chapman and Hall; 1990. p. 343-363.
 37. Roche J, Michel R, Lafon M. Sur la formation et des ses précurseurs dans les iodoprotéines. *Biochim. et biophys. Acta,* 1947; 1:453-466.
 38. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Bioquímica de Harper.* 15ª ed. México: El Manual Moderno; 2001. p. 641-646.
 39. Gershengorn MC, Glinioer D, Robbins J. Transport and metabolism of thyroid hormones. In: De Visscher M, ed. *The thyroid gland.* New York: Raven Press; 1980. p. 81-121.

40. Leeper R. Recent Advances in the Biochemistry of Thyroid Regulation. In: Bodansky O, Stewart CP, eds. *Advances in Clinical Chemistry*. New York: Elsevier; 1969; 12:387-424.
41. Wiersinga WM. Thyroid Gland, Anatomy and Physiology. In: Luciano Martini, Editor in Chief. *Encyclopedia of Endocrine Disease*. New York: Elsevier; 2004. p. 453-45.
42. Oppenheimer JH. Role of the plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N. Eng. J. Med.* 1968; 278:1153-1662.
43. Merchant B, Lees FH, Alexander WK. Antithyroid drugs. In: Hershman JA, Bray GA, eds. *The thyroid*. Oxford: Pergamon Press; 1979. p. 252-290.
44. Gordon AH, Gross J, O'Connor D, Pitt-Rivers R. Nature of the circulating thyroid hormone plasma protein complex. *Nature* 1952; 169:19-20.
45. Cunningham JG. *Fisiología Veterinaria*. 3ª ed. Madrid: Saunders; 2003. p. 342-346.
46. *Journal of Equine Veterinary Science*. Thyroid hormone 1997 Dec; 17(12):654-655.
47. Leonard JL, Visser TJ. Biochemistry of deiodination. In: Henneman G, ed. *Thyroid hormone metabolism*. New York: Marcel Dekker; 1986. p. 189.
48. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, Werner & Ingbar's *the thyroid: A fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p 109-131.
49. St. Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 1997; 7:655.
50. Oppenheimer JH. Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 1979. 20:971-979.
51. Neal JM. *How the endocrine system works*. Massachusetts: Blackwell Science; 2001. p. 23-26.
52. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1996; 25:719-730.
53. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130:750-758.
54. Bassett JHD, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends endocrinol metab.* 2003 Oct; 14(8):356-364.
55. Porterfield SP, Henderson CE. The role of thyroid hormone in prenatal and neonatal neurological development – current perspectives. *Endocr. Rev.* 1993; 14:94-106.
56. Bernal J. Thyroid Hormones and Brain Development. In: Pfaff DW, Arnold AP, Fahrbach SE, Etgen AM, Rubin RT, eds. *Hormones, Brain and Behavior*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 543-587.
57. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev* 2001 Jul; 81:1097-1142.
58. Simonides WS. Thyroid Hormone Action. In: Martini L, Editor in Chief. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. New York: Elsevier; 2004. p. 462-473.
59. Lanni A, Moreno M, Lombardi A, Goglia F. Thyroid hormone and uncoupling proteins. *FEBS Letters* 2003 May; 543(1-3):5-10.
60. Hoch FL. Lipids and thyroid hormones. *Prog Lipid Res* 1988; 27(3):199-270.

61. Collin A, Cassy S, Buyse J, Decuypere E, Damon M. Potential involvement of mammalian and avian uncoupling proteins in the thermogenic effect of thyroid hormones. *Farm Animal Endocrinology Special Issue Part 1. Domest Anim Endocrinol* 2005 Jul; 29(1):78-87.
62. Reece WO. *Functional anatomy and physiology of domestic animals*. 4th ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2009. p. 165-167.
63. Netter FH, Forsham PH, Montey EG. *Sistema endocrino y enfermedades metabólicas*. 1^a ed. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 47-49.
64. Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid* 2002; 12:441-446.
65. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Ruiz DA. *Hormonas tiroideas. Actualización*. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste; 2007. p. 1-7.
66. Cini G, Carpi A, Mechanick J, Cini L, Camici M, Galetta F, Giardino R, Russo MA, Lervasi G. Thyroid hormones and the cardiovascular system: Pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother* 2009 Dec; 63(10):742-753.