

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES

### *Structure and function of the thyroid gland*

María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA

SACYL. Complejo Asistencial de Zamora. Sección de Endocrinología. Zamora. España.

Correspondencia: [martinalmendra@hotmail.com](mailto:martinalmendra@hotmail.com)

Fecha de Publicación: 11 de junio de 2016

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

© Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

#### DESCRIPCIÓN ANATÓMICA E HISTOLÓGICA

La glándula tiroidea es un órgano endocrino en forma de mariposa que en condiciones normales se encuentra localizado en la parte anterior e inferior del cuello, por delante de la tráquea cervical inmediatamente por debajo de la piel y que tiene como función la síntesis de las hormonas que controlan el metabolismo del cuerpo humano: las hormonas tiroideas.

Es una de las glándulas endocrinas más grandes de nuestro organismo y tiene como característica fundamental el que su producción hormonal es única en cuanto a la composición química, solo las hormonas tiroideas llevan yodo en su estructura, por lo que este elemento es imprescindible para un adecuado funcionamiento del tiroides, puesto que al no poder ser sintetizado por nuestro cuerpo, hemos de tomarlo del exterior a través de la alimentación.

Se halla situada justo por delante de la vía respiratoria apoyada en la tráquea y justo por

debajo de la laringe, en íntimo contacto por su cara posterior con el esófago en el lado izquierdo, sobre la que se apoyan las glándulas paratiroides, que son las encargadas de controlar el metabolismo corporal del calcio. Al lado del tiroides pasa el nervio recurrente que inerva la laringe y permite su movilización en la fonación. Cuando se lesiona en la cirugía, o se estira o presiona por crecimiento importante del tiroides se produce una ronquera típica por parálisis completa o parcial de las cuerdas vocales.

Es una glándula muy blanda y friable, con un importante aporte vascular, que recibe de distintos territorios arteriales, que se incrementa mucho de tamaño cuando este órgano es estimulado por condiciones fisiológicas o patológicas. Antes la vascularización tiroidea solo tenía interés desde el punto de vista del cirujano, pero desde del desarrollo de la ecografía doppler el patrón ecográfico vascular ha ganado interés en el diagnóstico de las enfermedades del tiroides. La glándula tiroidea está muy vascularizada por dos sistemas

arteriales. La arteria tiroidea superior, rama de la arteria carótida externa, que entra por los polos superiores de cada lóbulo y la arteria tiroidea inferior, rama del tronco tirobicoescapular, que entra por el tercio inferior de cada lóbulo.

Tiene un sistema venoso distribuido en tres sistemas. El de la vena tiroidea superior, paralelo al sistema arterial de la arteria tiroidea superior, tributario de la vena yugular interna. El de la vena tiroidea media, en el tercio medio de cada lóbulo, tributario de la vena yugular interna, y el de las venas tiroideas inferiores que directamente son tributarias de los troncos braquiocefálicos.

Además tiene un sistema linfático, prácticamente paralelo al sistema venoso, que drena linfa a los sistemas linfáticos cervicales (área VI, prelaríngeo, pretraqueal y paratraqueales derechos e izquierdos). Esto tiene gran importancia para conocer la extensión ganglionar en el caso de tumores malignos.

Se halla cubierta por una fina cápsula muy rica en terminaciones nerviosas, que es la que causa dolor cuando se distiende por incremento rápido del tamaño glandular. Tiene dos lóbulos laterales unidos por una zona central más gruesa que se llama istmo y que a veces tiene forma de pirámide con la punta hacia arriba, por eso se denomina lóbulo piramidal o pirámide de Lalouette.

Su estructura interna es muy peculiar y cambia según sea su estado funcional, consta de distintos tipos celulares implicados en diferentes procesos biológicos. Las células más abundantes son las células epiteliales tiroideas, se organizan en estructuras circulares a modo de esferas que contienen en su interior una sustancia rica en yodo conocida como coloide. Estas estructuras se llaman folículos tiroideos, y a las células que los rodean se las llama por este motivo células foliculares. El coloide es una sustancia gelatinosa y semilíquida donde se almacenan las hormonas tiroideas que es por tanto muy rico en yodo, contiene una proteína que se produce únicamente en tiroides, la tiroglobulina, que tiene como función servir de soporte a la síntesis hormonal.

Cuando el tiroides está inactivo los folículos son grandes, se hallan distendidos y llenos de coloide, con el epitelio aplanado, pero cuando se activa, los folículos se vacían de coloide y las células ganan en altura haciéndose cuboides o cilíndricas, expresando una intensa actividad hormonal.

Rodeando los folículos hay una extensa red de pequeños vasos conocidos como capilares adonde se vierte la secreción hormonal que es transportada por el torrente sanguíneo al resto del organismo, donde ejercen su función a distancia.

Existen otros tipos celulares que también tienen capacidad de secreción hormonal. En el entorno de los folículos tiroideos pero fuera de ellos, existen otras células que se conocen como células parafoliculares (las que están al lado de los folículos), o células C, son las encargadas de la síntesis almacenamiento y producción de otra hormona, la calcitonina. No se encuentran uniformemente repartidas, sino que abundan especialmente en la áreas centrales de ambos lóbulos tiroideos. Estas células tienen mucha importancia porque originan un tipo de tumor especial, el carcinoma medular de tiroides, que tiene características muy peculiares en cuanto a diagnóstico y manejo clínico, y en él es obligado el despistaje genético porque en algunos casos es hereditario. Otras células de interés en el tiroides son las células oxífilas, oncocitos o células de Hürthle: son células localizadas en la pared del folículo, su citoplasma es fuertemente, rosado con las tinciones convencionales, eosinófilo, adquiere una tinción muy fuerte con la eosina un pigmento habitual en las preparaciones citológicas que las distingue fácilmente, debido a la extraordinaria riqueza en mitocondrias. Su importancia estriba en la capacidad que tienen de formar un tumor denominado oncocitoma, que tiene un comportamiento biológico algo diferente al resto de los tumores foliculares, a cuyo grupo pertenece.

## FISIOLOGÍA DEL TIROIDES

Decimos que el tiroides es una glándula al poseer la facultad de producir y excretar sustancias capaces de ejercer funciones biológicas a distancia. Cuando estas sustancias se vierten al torrente sanguíneo, se denominan secreción endocrina para diferenciarlas de otras glándulas que fabrican sustancias biológicas que no pasan a la circulación, sino al exterior de la glándula, como la saliva producida por las glándulas salivales, o la leche por las glándulas mamarias; estas últimas también son glándulas, pero se denominan exocrinas.

Las hormonas además tienen unas características peculiares: se sintetizan y segregan

en muy pequeñas cantidades, circulan a muy pequeñas concentraciones en el torrente circulatorio, ejerciendo sus efectos a mucha distancia de donde se producen, lo hacen además de un modo exquisito, activando señales celulares mediante el acoplamiento a receptores muy específicos en distintos lugares de las células. El resultado de la unión de cada molécula hormonal con su receptor desencadena señales celulares y cascadas biológicas que cambian el funcionamiento de nuestro organismo. Forman por tanto, junto con el sistema nervioso, parte de los sistemas de comunicación entre las distintas células que componen un ser vivo.

## EL FUNCIONAMIENTO DEL TIROIDES

### LA IMPORTANCIA DEL YODO EN LA FUNCIÓN TIROIDEA Y EN LA SALUD

Las hormonas tiroideas llevan varios átomos de yodo en su composición, tres la triyodotironina, también conocida como T3, y una más la tetrayodotironina, también conocida como T4. Este componente no puede fabricarse en nuestro organismo sino que se adquiere por ingestión en la dieta y su disponibilidad es imprescindible para la fabricación de hormonas tiroideas.

Las necesidades de este nutriente son variables a lo largo de la vida, y en cualquier caso muy pequeñas, se miden en milésimas de gramo, por eso decimos que el yodo es un micronutriente, para diferenciarlo de otras sustancias que también necesitamos ingerir diariamente para mantenernos vivos y sanos pero en mayor cantidad como las grasas, las proteínas y los azúcares que reciben el nombre de macronutrientes.

En condiciones normales necesitamos tomar entre 80 a 150 microgramos para una síntesis hormonal correcta, sin embargo en algunas etapas de la vida estas necesidades se ven incrementadas, como por ejemplo en el embarazo.

El yodo es un mineral presente en la tierra y en las rocas que se incorpora a la cadena alimentaria del hombre a través del agua de bebida, los cultivos vegetales que lo adquieren de la tierra y del agua de riego y la ingesta de animales, que se alimentan con los pastos de esos lugares. Es un elemento muy abundante en animales, sobre todo los procedentes del medio marino: los pescados y mariscos; las algas son especialmente ricas

en yodo, y también algunas verduras como las espinacas y los berros.

Si la dieta es variada y equilibrada es difícil que se produzca deficiencia dietética, si por el contrario es monótona, poco variada, escasa en alimentos ricos en yodo, y se desarrolla en un ambiente geológico pobre en yodo es posible, que si no se hace suplementación, se entre en yododeficiencia, circunstancia que, como veremos a continuación, puede tener efectos adversos sobre la salud, originando lo que se conoce como «trastornos por deficiencia de yodo».

Los estados carenciales de yodo pueden afectar al ser humano en diferentes periodos de la vida, incluido el periodo fetal, en el que el aporte suficiente de este mineral debe ser una medida ineludible por parte de la mujer embarazada.

Cuando el aporte es deficitario, si la carencia es leve, puede producir un incremento en el tamaño de la glándula encaminado a aumentar su captación, lo que se conoce como bocio pero si es muy grave, puede producir profundos y severos efectos sobre el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso que en casos extremos se conoce como cretinismo un cuadro grave que cursa con enanismo y retraso mental.

La repercusión de los trastornos por deficiencia de yodo según el informe del departamento de nutrición de la OMS de 2004 y el realizado por el grupo de estudio de la Sociedad Española de Endocrinología muestra un espectro de repercusiones muy variables en función de la etapa de la vida en la que se produce esta carencia; en todas ellas, cualquiera que sea la edad, el bocio existente cuando la carencia es leve, progresará a hipofunción glandular si la deficiencia se hace más profunda (Tabla 1). En circunstancias críticas de la vida su repercusión puede ser permanente sobre el desarrollo neurológico intelectual y la audición, comprometiendo también el crecimiento infantil y el desarrollo en los adolescentes, tanto en cuanto a la talla, como al rendimiento intelectual.

En sujetos sometidos a largos periodos de deficiencia dietética de yodo, la exposición súbita a este mineral puede desencadenar un hipertiroidismo al incidir en una glándula que ha adaptado al máximo su capacidad de captación, y que se ve sometida a cargas de yodo más altas de las que está acostumbrada. Este fenómeno se ha descrito en grupos poblacionales sometidos a campañas de yo-

dación sistemática, o a título individual en sujetos sometidos a exploraciones radiológicas con medios de contraste ricos en yodo, que eran residentes en zonas endémicas de yododeficiencia.

Tabla 1. Consecuencias de la deficiencia de yodo.

Etapa de la vida	Consecuencias
Feto	Infertilidad Abortos, pérdidas fetales Prematuridad Anomalías congénitas Cretinismo neurológico Deficiencia mental Sordomudez
Recién nacido	Enanismo Bocio congénito Retraso mental Estrabismo Diplejía espástica Hipotiroidismo
Niños y adolescentes	Bocio Hipotiroidismo Aumento de la susceptibilidad tiroidea a la radiación. Retraso del crecimiento Deterioro intelectual Alteraciones rendimiento escolar
Adultos y ancianos	Bocio e hipotiroidismo Deterioro cognitivo Neoplasias tiroideas Hipertiroidismo por exposición a yodo Hipertiroidismo espontáneo en el anciano

Durante el embarazo, se han de cubrir, no solo las necesidades maternas, sino las del feto durante todo su crecimiento intrauterino. Al principio del embarazo, el tiroides fetal no está formado y el sistema nervioso embrionario precisa para su correcto desarrollo de un aporte adecuado de hormonas tiroideas que recibe de su madre a través de la placenta. Cuando el tiroides fetal ya está formado precisa de yodo para fabricar sus propias hormonas de modo correcto para un desarrollo y crecimiento saludable.

El adecuado aporte materno de yodo es aquel que evita la deficiencia de yodo desde el momento de la concepción, por lo que lo ideal será que la mujer tenga buenas reservas tiroideas ya antes de concebir, para que al embrión y feto le lleguen las hormonas yodadas de la madre en cantidades óptimas para los tejidos que se están formando y madurando en su vientre.

Por eso actualmente se recomiendan suplementos de yodo mediante preparados vitamí-

nicos a la madre que aportan 200 microgramos diarios, se deben iniciar al planificar la gestación y se han de mantener hasta concluir la lactancia materna, pues en este periodo el recién nacido recibe el yodo excretado en la leche por la glándula mamaria que es, como hemos explicado antes, una glándula exocrina.

En nuestro país hay áreas geográficas de severa deficiencia de yodo como son las Hurdas, las Alpujarras y zonas interiores de Aragón y Galicia. Estas zonas en las que el terreno es pobre en yodo y el bocio es frecuente se conocen como zonas de endemia bociosa o zonas típicas de bocio endémico; en muchas de ellas se han realizado con éxito programas de yodación que han mejorado la salud tiroidea de sus poblaciones aunque globalmente nuestro país forma parte de las áreas geográficas yododeficientes de Europa según el último informe disponible al respecto, que data de principios del milenio, concretamente de 2004 y que referimos en las webs de interés.

Las recomendaciones prácticas para evitar los trastornos por deficiencia de yodo incluyen:

- El consumo habitual de sal yodada es muy importante para prevenir la deficiencia dietética de yodo, que debe ser recomendado a toda la población.
- En algunos países, no en el nuestro, las autoridades realizan programas de enriquecimiento o fortificación de alimentos de consumo diario como pan y lácteos para prevenir el desarrollo de deficiencia en sus poblaciones que se han mostrado muy eficaces.
- En algunas etapas de la vida como el embarazo y la lactancia se debe hacer suplementación específica con yodo, independientemente del consumo de sal yodada para garantizar un aporte materno y fetal óptimo.

## SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

### CAPTACIÓN TIROIDEA DE YODO

Ingerimos el yodo en forma inorgánica, en forma de yoduro o yodato, es absorbido por el intestino y transportado por el torrente circulatorio, a su paso por el tiroides es rápida y eficazmente atrapado por los folículos tiroi-

deos, es lo que se conoce como captación tiroidea, lo hace a través de un transportador específico que se llama NIS (*Sodium Iodine Symporter*), una proteína anclada en la membrana de la célula folicular tiroidea que capta yodo por un mecanismo acoplado a sodio, cuyo símbolo químico es Na, de ahí el acrónimo, que ha podido ser claramente identificada y estudiada. Ahora conocemos su estructura y su funcionamiento de modo muy profundo. Por este mismo mecanismo el tiroide capta el yodo radiactivo cuando se utiliza para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades del tiroide como veremos después.

La medida de la captación tiroidea estimada como porcentaje de retención de una dosis fija y conocida de yodo administrada, fue hace más de cincuenta años una prueba muy utilizada para conocer la función tiroidea, que ya ha sido ampliamente superada por otras más modernas, pero se basaba en el hecho de que la captación tiroidea de yodo está relacionada con grado de actividad de la glándula. Un tiroide activo capta yodo mucho más rápida y eficazmente que un tiroide hipoactivo.

El avance en el conocimiento del modo de funcionamiento del NIS ha ayudado a la comprensión y el estudio del comportamiento de los tumores tiroideos, cuando estos son diferenciados el NIS está conservado, por tanto se expresa en las membranas de las células foliculares, que mantienen su captación de yodo intacta, lo que facilitará su tratamiento con yodo <sup>131</sup>I; por el contrario cuando los tumores son agresivos o sufren dediferenciación, pierden su capacidad para expresar esta proteína de transporte o se altera su funcionamiento, por lo que al disminuir su posibilidad para captar yodo radiactivo se compromete su uso como recurso de tratamiento. En la actualidad hay líneas de investigación muy activas encaminadas a recuperar e incrementar esta aptitud celular para mejorar su respuesta a la terapia isotópica en tumores refractarios.

#### ORGANIFICACIÓN U OXIDACIÓN DEL YODO EXÓGENO

Cuando el yodo entra en el folículo tiroideo necesita oxidarse para ligarse al aminoácido tirosina y comenzar el proceso de ensamblaje que produce las hormonas tiroideas, este proceso lo realiza otra proteína conocida como tiroperoxidasa (TPO), muy importante

para un adecuado funcionamiento de la síntesis de hormonas tiroideas. Existen personas que nacen con una alteración en sus genes que les impide fabricar TPO adecuadamente funcionar, por lo que ya desde la infancia estos niños con una alteración en la TPO, aunque tengan una adecuada alimentación con yodo no pueden aprovecharlo y desarrollan un bocio e hipotiroidismo infantil. Es muy poco frecuente afortunadamente.

El funcionamiento de la TPO también se ve comprometido cuando el organismo produce anticuerpos contra ella que la bloquean y la inactivan, como veremos al hablar de las tiroiditis inmunitarias. En estas enfermedades pueden producirse anticuerpos anti-TPO que hacen que el tiroide no pueda aprovechar el yodo y son los causantes de la mayor parte de los hipotiroidismos. Estos anticuerpos, que influyen en el origen de la enfermedad, los utilizaremos también para el diagnóstico porque se miden muy bien en la sangre como anticuerpos anti-TPO, o anticuerpos antimicrosomales (otra manera de llamarlos).

Es interesante también conocer que el proceso de organificación del yodo se inhibe por los tiocianatos y percloratos. Precisamente en esta propiedad, es en la que se basa el tratamiento de los hipertiroidismos, ya que en estos casos lo que se pretende es bloquear la fase inicial de la síntesis de hormonas tiroideas.

Los tiocianatos están presentes en algunos vegetales como las hortalizas de la familia *Brassicaceae*, que engloba crucíferas (col o repollo, coliflor, coles de Bruselas, brócoli), nabos, rábanos y mostaza contienen compuestos bociógenos (glucosinolatos, progoitrina) que se identifican porque aportan su ligero sabor picante y su pronunciado aroma. Estos alimentos y otros como la yuca, muy importante en algunos grupos de población de países en desarrollo del trópico se denominan alimentos bociógenos porque en ellos la presencia de tiocianatos frena la incorporación del yodo orgánico y favorece la aparición de bocio compensador. Esto sucede solo cuando se consumen crudos, ya que el cocinado impide su formación.

Los tiocianatos y los percloratos también están presentes en los productos del tabaco y por eso se ha sugerido que empeoran el pronóstico en el hipertiroidismo autoinmune por enfermedad de Graves en los fumadores, compitiendo con los antitiroideos que se usan para el tratamiento.

## ACOPLAMIENTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La incorporación de sucesivos átomos de yodo a la tirosina es lo que va conformando las moléculas de las hormonas tiroideas — tirosina + 1 átomo de yodo = monoyodotirosina = MIT o T1; tirosina + 2 átomos de yodo = diyodotirosina DIT o T2; cuando se unen 1 MIT + 1 DIT = 3 átomos de yodo = triyodotironina o T3; cuando se unen 2 DIT = 4 átomos de yodo = tetrayodotironina o T4 o tiroxina—.

Este proceso de acoplamiento se aloja sobre una gran proteína alargada que acoge todas estas reacciones químicas, se llama tiroglobulina, y hablamos de ella al explicar que se encontraba encerrada en el interior de los folículos tiroideos formando parte del coloide.

El papel de la tiroglobulina es también esencial, en el correcto procesamiento de las hormonas tiroideas, permite que las hormonas se sinteticen y acoplen adecuadamente y sirve como auténtico almacén hormonal. La tiroglobulina por un proceso de hidrólisis se fracciona básicamente en tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) y estas son las auténticas hormonas tiroideas que pasan a la sangre.

En el tiroides esta almacenada la tiroglobulina, pero no puede utilizarse, es más, si en alguna ocasión pasa a la sangre el organismo no la reconoce y forma anticuerpos antitiroglobulina, que también están presentes y tienen participación en el proceso de tiroiditis inmunitaria.

Como veremos más adelante la determinación de anticuerpos frente a la tiroglobulina tiene valor diagnóstico en las enfermedades autoinmunes y es muy importante en el seguimiento del cáncer de tiroides más frecuente, el carcinoma diferenciado de tiroides.

La medida de la tiroglobulina en la sangre también es importante como factor diagnóstico, y pronóstico. En condiciones normales muy pocas cantidades de esta proteína pasan a la sangre, puesto que como hemos comentado anteriormente, se encuentra encerrada en el interior de los folículos tiroideos formando parte del coloide. Cuando el tiroides se inflama o destruye: en las tiroiditis de cualquier tipo, aumenta la liberación de tiroglobulina en la sangre de modo muy importante, este aspecto se utiliza para establecer el diagnóstico de tiroiditis subaguda dolorosa de Quervain.

Del mismo modo en pacientes tratados con cáncer de tiroides a los que hemos operado y

luego tratado con yodo radiactivo para destruir cualquier célula remanente, la tiroglobulina debe ser indetectable, puesto que el tiroides es el único órgano del cuerpo que la alberga. Sirve por tanto como un marcador muy fiable en el seguimiento de estos pacientes.

## EL TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los efectos de las hormonas se ejercen por definición a distancia de su lugar de síntesis y liberación, además los de la T3 y T4 que son las hormonas con verdadera actividad biológica son muy ubicuos, para ello han de llegar prácticamente a todas las células de nuestro organismo. Precisan por tanto un sistema de distribución, que no es otro que el torrente circulatorio. Para ello son arrancadas de la tiroglobulina pasan a los capilares que rodean los folículos y se fijan a otra proteína de transporte que se denomina proteína transportadora de compuestos yodados —en inglés *tiroxin binding globulin* o TBG—, así discurren ligadas la mayor parte de las hormonas tiroideas, tan solo una pequeñísima fracción circula libre y es hormonalmente activa; las denominamos y medimos en sangre para determinar la función tiroidea realmente efectiva, como T4 libre y T3 libre, siendo comparativamente mucho más abundante la T4 libre que la T3 libre.

## REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA.

### EL PAPEL DE LA HIPÓFISIS

Tenemos un conocimiento bastante completo de cómo se organiza el sistema regulador del tiroides en comparación con otros sistemas hormonales menos caracterizados, en esencia funciona como un termostato, en el que el papel de sensor corresponde a la hipófisis.

La hipófisis es probablemente la glándula endocrina más importante de todo el organismo, ya que regula la función de bastantes de las restantes glándulas endocrinas de nuestro cuerpo. Interviene en los mecanismos de control de las glándulas suprarrenales, de los ovarios, y conjuntamente con ellos de los ciclos menstruales y del embarazo, de las glándulas mamarias y la secreción láctea, de los testículos y toda la función androgénica y también la del tiroides, incluso en su parte posterior tiene otra porción encargada del control del contenido de agua del organismo.

En el desarrollo embrionario la hipófisis se origina en la parte superior del paladar, en el

«cielo de la boca», y asciende hasta la parte inferior del cerebro, quedando alojada en una pequeña cavidad que el hueso fabrica para ella en forma de nido que se conoce como la «silla turca». Es, sin duda, la zona más protegida del organismo y es también la mejor irrigada, estando rodeada por un círculo de vasos que aseguran su aporte sanguíneo en cualquier circunstancia, a través de los cuales recibe información de múltiples procesos fisiológicos del organismo.

Curiosamente el tiroides también se origina en la cavidad bucal del embrión pero en la parte inferior, en la base de la lengua, pero emprende un camino contrario bajando a lo largo del cuello para colocarse en la encrucijada entre el cuello y el tórax. Ambas glándulas se distancian, en su formación en la vida fetal pero seguirán estrechamente vinculadas por un circuito hormonal de exquisita sensibilidad y exactitud: el «eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo» como veremos a continuación.

La hormona que regula la función tiroidea y que se produce en la hipófisis tiene un nombre muy poco original, se llama hormona estimulante del tiroides, y se ha adoptado universalmente la abreviatura TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) de la literatura inglesa, o tirotrópina en nuestra lengua.

La hipófisis es el termostato que activa o desconecta la actividad del tiroides con un mecanismo muy simple y de una precisión exquisita: cuando el nivel de hormonas tiroideas baja en sangre, la hipófisis lo detecta y aumenta la producción de TSH que estimula al tiroides para que produzca y libere más hormona tiroidea; cuando el nivel de hormonas tiroideas es alto, la hipófisis lo advierte inmediatamente y se frena, baja la TSH en sangre y el tiroides ralentiza su actividad. Tan sencillo y tan sensible como el acelerador de un coche que estuviera ajustado a una velocidad fija por un limitador de velocidad, como los que tenemos habitualmente en los coches modernos y que tantas multas nos ahorran.

La TSH ejerce su acción activando el transportador celular de yodo, el NIS que aumenta la captación de este mineral, facilitando la proteólisis de la tiroglobulina, que deja libres las hormonas tiroideas, estimulando el crecimiento y la actividad de síntesis de las células foliculares tiroideas que aumentan la yodación del aminoácido tirosina.

El mecanismo fisiológico y bioquímico, no es realmente tan sencillo. En él interviene también el hipotálamo, que está en el cerebro

inmediatamente por encima de la hipófisis y unida a ella por el «tallo hipofisario». En el hipotálamo, existe un neurotransmisor que estimula a la hipófisis a través de la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*), o tiroliberina, por contraposición a la TSH que también se llama tirotrópina. El hipotálamo, a través de la TRH que llega a la hipófisis por el tallo hipofisario, media la respuesta metabólica al frío. La señal del frío llega al hipotálamo donde está el centro de regulación de la temperatura corporal y además de otros muchos efectos biológicos, estimula la secreción de TSH y secundariamente la de las hormonas tiroideas que aumentan el metabolismo basal y la producción de calor endógeno. Cuando el tallo se secciona y la TRH no puede acceder a la hipófisis, este mecanismo compensador no se produce.

En la fase inicial del hipotiroidismo, la TSH puede estar algo elevada y sin embargo la cantidad de hormonas tiroideas en sangre es aparentemente normal cuando la medimos. A esta situación se la llama hipotiroidismo subclínico o bioquímico, es el primer heraldo que nos avisa de un tiroides que empieza a flaquear en su función, que está claudicando. Este escenario ha sido considerado clásicamente asintomático, pero a medida que disponemos de métodos de estudio más sutiles y precisos, vemos que se traduce en pequeñas modificaciones en los sistemas fisiológicos, que aún desconocemos si son capaces o no, de repercutir en la salud a largo plazo.

Por el contrario en el hipertiroidismo subclínico, cuando el tiroides adquiere autonomía funcional de modo focal al enfermar, la TSH rápidamente se frena en un intento de ralentizar la función tiroidea, y por ejemplo en el hipertiroidismo multinodular todas las zonas que no son autónomas responden bien a este freno y se vuelven hipoactivas, frías en el estudio mediante gammagrafía. Sin embargo este aumento marginal de las hormonas repercute de modo silente en el hueso que pierde masa, se vuelve más frágil, osteoporótico, y el sistema cardiovascular que está más activado.

Con esto a grandes rasgos podemos entender cómo funciona el tiroides y pasar a comentar cómo son y cómo actúan en el organismo las hormonas tiroideas.

## EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDIAS

### ¿A QUÉ NIVEL ACTÚAN LAS HORMONAS TIROIDIAS?

Una de las características de las hormonas es que ejercen su acción de señalización celular uniéndose a distintas moléculas específicas que se conocen como receptores, al encajar hormona y receptor forman un complejo que desencadena los mecanismos biológicos sobre los que influye cada hormona.

Estos receptores pueden ser de distintos tipos y estar localizados en diferentes puntos de las células diana de cada hormona. Pueden tener localizaciones diversas según se trate de un tejido celular u otro, y varían mucho en función de los distintos tipos de hormonas.

Hay un hecho que es cierto: la base de la acción en las células de las hormonas tiroideas está en relación con la liberación de átomos de yodo de la molécula central. Esta liberación empieza ya en la propia sangre: De toda la T3 circulante solamente un 20% se excreta por el tiroides, el 80% restante proviene de la liberación de un átomo de yodo de la molécula de T4, a nivel periférico. Tanto la T4 como la T3 penetran en las células y en ellas la T4 sigue liberando yodo para pasar a T3.

Sin embargo únicamente la T3 alcanza la parte más noble de la célula, el núcleo, en el que se almacena toda la información genética y están codificados todos los genes necesarios para el correcto funcionamiento de cada célula en cada tejido y órgano corporal.

En el interior del núcleo la T3 de la célula se une a receptores nucleares específicos formando un complejo con el receptor de la vitamina A, el RXR —receptor X de retinoides—, este complejo doble, este dímero, se acopla sobre la cromatina del ADN y modula la formación de ARNm o ácido ribonucleico que determina la síntesis de proteínas y consecuentemente la expresión de los genes.

En lo que respecta a los receptores nucleares de la T3 se sabe que su grado de ocupación por esta hormona es variable según los órganos, en el cerebro e hipófisis la saturación es muy alta el 75%, donde sus efectos son más intensos, mientras que en el hígado y riñón solo del 50%.

Los receptores nucleares de las hormonas tiroideas (TR) tienen una estructura modular son proteínas con fragmentos que tienen funciones específicas.

Se han identificado y clonado los genes que codifican en distintos tipos de receptores nucleares de las hormonas tiroideas, que se encuentran además en cromosomas diferentes, el gen a en el cromosoma 17 y el gen b en el cromosoma 3.

Estos genes, dan lugar, a su vez, a distintas isoformas por proceso de plegado alternativo, tienen la misma secuencias de aminoácidos pero plegados de distinto modo, que se conocen con los nombres de TR  $\alpha$ 1, TR  $\alpha$ 2, TR  $\beta$ 1 y TR  $\beta$ 2.

El análisis de la expresión de los RNAm de cada isoforma revela que en el músculo cardíaco y esquelético y en grasa parda predomina el TR  $\alpha$ 1, mientras que el TR  $\beta$ 1 es la isoforma más abundante en hígado, riñón y cerebro. TR  $\beta$ 2 es especialmente abundante en la hipófisis, aunque también se ha detectado su RNA en hipotálamo durante el desarrollo. El estudio de su estructura y distribución, y las alteraciones que pueden sufrir en su estructura han permitido explicar y comprender los cuadros clínicos complejos que se producen en los «síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas», cuya expresividad clínica varía mucho en función del tipo de receptor afectado.

### MECANISMO DE ACCIÓN A OTROS NIVELES

Además de su acción reguladora en el núcleo sobre la expresión de los genes, intervienen a otros niveles del metabolismo celular.

- A nivel mitocondrial: estimulan la actividad de estas organelas encargadas de proporcionar energía a la célula mediante la combustión de nutrientes como los carbohidratos al tiempo que se incrementa el consumo de oxígeno. Se activa pues el metabolismo celular y se acumula energía dentro de la célula en forma de energía química como ATP.
- A nivel citosólico, el medio líquido en el que flotan los distintos organelos de la célula también se conocen receptores citosólicos, cuya función es poco clara pero, que teóricamente serían formas de estacionar la hormona para situaciones de necesidad.
- Otro de los efectos de esta hormona es la activación de proteínas de transporte de membrana como de la Na/K ATPasa; la T3 estimuladora de este transportador y lo pone a trabajar más, favore-



ciendo el ingreso de aminoácidos, que son los constituyentes con los que se fabrican las proteínas, glucosa, que es principal combustible celular y nucleótidos que son los elementos estructurales de los ácidos nucleicos con los que la célula se dota de ADN para almacenar su material genético cuando se reproduce y el ARN imprescindible en el proceso de síntesis proteica.

- En el caso de las células musculares y nerviosas la activación de la Na/K ATPasa cambia las cargas eléctricas de las membranas y modifica la actividad de los canales de calcio dependiente de voltaje, favoreciendo la despolarización, que es la manera de activar las neuronas, las células del sistema nervioso.
- También esta hormona actúa sobre el metabolismo de los neurotransmisores que son los mediadores químicos del sistema nervioso que junto con el sistema endocrino constituye el sistema de comunicación entre las distintas células y tejido que conforma los seres vivos del reino animal.
- La T3, interviene en otras señales de comunicación celular favoreciendo la activación de enzimas mediadoras como acetilcolinesterasa, muy importante en la función muscular y modifica la expresión de receptores de otras hormonas, como por ejemplo de receptores  $\beta$ -adrenérgicos por desenmascaramiento, incrementa el tono del sistema nervioso autónomo que controla muchas funciones vitales básicas, por eso como veremos en el tratamiento del hipertiroidismo los betabloqueantes alivian los síntomas del hipertiroidismo ocupando estos receptores beta adrenérgicos impidiendo que su ligando natural las catecolaminas, las hormonas del estrés, pueden activarlos.

#### EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS TIROIDIAS

Las señales intracelulares que hemos explicado antes, se traducen finalmente en cambios en el funcionamiento de los órganos y tejidos, y en acciones fisiológicas en los seres vivos.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y diferenciación adecuada de

todas las células del cuerpo humano. Estas hormonas también intervienen en el uso celular de todos los nutrientes: proteínas, grasas y carbohidratos, determinando el modo en que las células humanas usan los compuestos energéticos, por eso se dice que estas hormonas controlan el metabolismo. En condiciones normales los glóbulos rojos se cargan de oxígeno en los pulmones y lo transportan a las células; la glucosa y los nutrientes en general pasan del hígado a la sangre y esta los transporta a las células. En ese proceso de oxigenación y nutrición celular es donde intervienen las hormonas tiroideas, que modulan también el metabolismo de las vitaminas.

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), tienen un amplio efecto sobre el desarrollo y el metabolismo. Algunos de los más destacados efectos del déficit de la hormona tiroidea ocurren durante el desarrollo fetal y en los primeros meses que siguen al nacimiento.

En el niño las repercusiones más destacadas afectan al desarrollo intelectual y al crecimiento. El déficit intelectual, que es proporcional al tiempo que persista la falta de hormonas y a lo profundo que sea el déficit, es generalmente irreversible; el retraso en el crecimiento parece ser de origen puramente metabólico, ya que el crecimiento se adapta rápidamente a su ritmo normal después de la instauración del tratamiento.

En el adulto el efecto primario de las hormonas tiroideas se manifiesta por alteraciones del metabolismo, que incluye cambios en el consumo de oxígeno y en el metabolismo de las proteínas, grasas y vitaminas.

Considerando sólo las más importantes podemos citar las siguientes acciones de las hormonas tiroideas:

- Son necesarias para un correcto crecimiento y desarrollo.
- Tienen acción calorígena y termorreguladora.
- Aumentan el consumo de oxígeno y la tasa de ventilación.
- Incrementan la eritropoyetina, un potente estimulante de la formación de sangre.
- Eleva el gasto cardíaco: la cantidad de sangre que bombea el corazón por latido.
- Aumenta la frecuencia cardíaca: el número de latidos por minuto.

- Intensifica la síntesis y degradación de las proteínas.
- Regulan las mucoproteínas y el agua extracelular.
- Actúan en la síntesis y degradación de las grasas.
- Intervienen en la síntesis del glucógeno y en la utilización de la glucosa (azúcar).
- Son necesarias para la formación de la vitamina A, a partir de los carotenos.
- Estimulan el crecimiento y la diferenciación de células y tejidos.
- Imprescindibles para el desarrollo del sistema nervioso, central y periférico: potencia el desarrollo del cerebro y de los nervios periféricos.
- Están involucradas en la regulación de otros sistemas hormonales como las hormonas hipofisarias que controlan las gónadas y las del crecimiento.
- Participan en los procesos de la contracción muscular y motilidad intestinal.
- Regulan el metabolismo del hueso.
- Participan en el desarrollo y erupción dental.

En resumen: Las hormonas tiroideas intervienen prácticamente en la totalidad de las funciones orgánicas activándolas y manteniendo el ritmo vital, son las guardianas del metabolismo de nuestro cuerpo.

#### ENLACES WEB RECOMENDADOS

Informe de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición sobre los trastornos por deficiencia de Yodo en España al Ministerio de Sanidad y Consumo: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/maternoInfantil/docs/yodoSEEN.pdf>.

Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency, 2004: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43010/1/9241592001.pdf>

Informe técnico de la OMS sobre yododeficiencia a nivel mundial: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/92415.pdf>.

Información para pacientes en español de la Asociación Americana de Tiroides: <http://www.thyroid.org/deficiencia-de-yodo/>