

FISIOLOGIA DEL YODO*†

Por BEVERLY T. TOWERY, M.D.

*Profesor Auxiliar de Medicina y Titular de la Cátedra Markle de Ciencias Médicas,
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad Vanderbilt,
Nashville, Tenn., E.U.A.*

Es indudable que, independiente de la estructura precisa de la hormona tiroidea, su actividad metabólica depende del yodo que contenga. La biosíntesis de la hormona la llevan a cabo las células epiteliales del tiroides en respuesta a demandas fisiológicas, y ciertos aspectos del metabolismo del yodo dependen, por consiguiente, del estado funcional de dicha glándula. A la inversa, la actividad biológica de las células tiroideas puede ser modificada por factores que limiten la disponibilidad de yodo para esa actividad.

En vista de la estrecha relación que, como se sabe ahora, existe entre el yodo y el tiroides, parece bastante notable el hecho de que Coindet (7) comenzara a emplear dicho elemento en el tratamiento del bocio sólo siete años después de haberlo descubierto Coustois en 1812. En 1819 Fyfe (9) descubrió que la esponja corriente era fuente abundante del nuevo elemento. Prevost (27) sugirió en 1830, al parecer por primera vez, que la deficiencia de yodo en el agua potable podía ser la causa del bocio. Este concepto no se sometió a prueba sistemática hasta el período 1850-4, en que Chatin (6) investigó la presencia natural de yodo. Llegó a la conclusión de que el bocio se vinculaba con una deficiencia de yodo en el aire, agua y suelo y recomendó que se añadiera yodo al agua potable en los distritos donde predominaba dicha enfermedad. Teniendo en cuenta los rudimentarios métodos analíticos que hubo de emplear, las observaciones de Chatin, realizadas hace un siglo, fueron verdaderamente notables. Por desgracia, ciertas discrepancias analíticas impresionaron excesivamente a sus contemporáneos (4) y no se apreció inmediatamente la importancia de sus observaciones.

Otras observaciones realizadas en un plan totalmente diferente habrían de contribuir más tarde en grado considerable a establecer la existencia de una relación concreta entre el yodo y la función tiroidea. Gull (14) describió en 1874 ciertas manifestaciones "cretinoides" en mujeres adultas. Cuatro años más tarde, Ord (24) publicó observaciones confirmatorias y sugirió que se les diera el nombre de mixedema. Las observaciones de Kocher (18) y de los primos Reverdin (29) permitieron finalmente identificar el mixedema postoperatorio. Debido a la igno-

* Cuando este trabajo estaba en preparación, el Dr. D. S. Riggs publicó un extenso estudio sobre los aspectos cuantitativos del metabolismo del yodo en el hombre, en la revista *Pharmacol Rev.*, 4:284, 1952.

† Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 9, No. 2, 1953, p. 175.

rancia reinante sobre las glándulas paratiroideas, las modificaciones de la atiroiosis experimental no se establecieron claramente hasta que Murray (22) demostró en 1891 que la inyección subcutánea de un extracto tiroideo mejoraba los síntomas del mixedema.

Según Harington (15), Semon (1883) (32) fué el primero en sugerir que la ausencia de la función tiroidea producía cretinismo, mixedema y "caquexia estrumipriva".

A pesar de las pruebas circunstanciales que apuntaban a la presencia de yodo en el tiroides, este hecho sólo llegaron a demostrarlo las investigaciones de Baumann (5) en 1896. El estudio de Oswald, iniciado en 1889 (25), confirmó y amplió las observaciones de Baumann y dió por resultado la identificación de la tiroglobulina.

La atención se concentró entonces en la hidrólisis alcalina del tiroides, esfuerzo que culminó en 1919 en el aislamiento por Kendall (17) de la tiroxina de las porciones ácido-insolubles de los productos de la hidrólisis alcalina de la substancia glandular. Harington (15) señaló a este respecto:

"Tal vez baste con subrayar que mediante el aislamiento satisfactorio de la tiroxina y la demostración de su elevado grado de actividad fisiológica, Kendall aportó la prueba definitiva, y durante tanto tiempo perseguida, de la relación esencial del yodo con la actividad del tiroides, puesto que si bien eran dignos de crédito los testimonios de otras fuentes que apuntaban a la posibilidad de semejante relación, continuaron teniendo carácter circunstancial hasta que, con el trabajo de Kendall, obtuvieron confirmación objetiva."

La modificación del método de Kendall permitió aislar grandes cantidades de tiroxina, y su síntesis final fué comunicada por Harington y Barger en 1927 (16). Así concluyó uno de los períodos más productivos en la aplicación de técnicas químicas al estudio de la función de las glándulas endocrinas.

Han transcurrido 25 años desde que se logró la síntesis de la tiroxina y se celebró en Berna la Primera Conferencia Internacional sobre el Bocio.* Aun cuando gracias a los descubrimientos realizados en el último cuarto de siglo se conoce mejor la fisiología del yodo y la función tiroidea, dichos conocimientos no han sido aplicados todavía extensamente al problema del bocio endémico (34). En cuanto a la fisiología del yodo, los adelantos más notables parecen haber sido: (a) el descubrimiento de una variedad de potentes agentes antitiroideos (Astwood *et al.* (3) y MacKenzie y MacKenzie (21), en 1943) y su extensa aplicación a la fisiología del tiroides y al tratamiento del hipertiroidismo; (b) el descubrimiento de isótopos radioactivos de yoduro estabilizado (^{127}I) y su aplicación al estudio del metabolismo del yodo; (c) la aplicación

* La Segunda Conferencia Internacional sobre el Bocio se celebró en 1933, y la Tercera, en 1939.

cada vez mayor del método de Sandell y Kolthoff (31) para la medición del yodo en los líquidos biológicos; (d) la aplicación de métodos minuciosos (especialmente la cromatografía) en la resolución de mezclas complejas para el estudio de los componentes de la secreción del tiroides.

En relación con la fisiología del yodo, las observaciones que se citan a continuación pueden considerarse que corresponden a un hipotético individuo normal que no presente carencia de yodo ni de otros agentes nutritivos necesarios. En primer lugar, la función del tiroides consiste, en términos sencillos, en la formación, conservación y secreción de una hormona que contiene yodo. Por otra parte, se puede considerar como ingestión "normal" de yodo la que permite que este proceso se desarrolle sin alteración en la función o reajuste de la morfología tiroidea (Levine, Remington y von Kolnitz (20)). Además, para los fines de esta discusión, conviene dar por sentada una ingestión constante de yodo, y no se tendrán en cuenta los efectos de las dosis farmacológicas de dicho elemento. No se dispone de información exacta y completa sobre la forma química en que el yodo se absorbe del intestino. Ahora bien, las pruebas disponibles indican que los compuestos de yodo se absorben principalmente como yoduros, siendo transportados en esta forma por la corriente sanguínea a la glándula tiroides.

MECANISMO DEL ATRAPE DEL YODURO

El epitelio tiroideo tiene la rara propiedad de acumular, en concentraciones relativamente considerables, iones de yoduro que circulan en la sangre. Una concentración elevada de yoduro dentro de la célula tiroidea parece ser condición *sine qua non* para la síntesis normal de la hormona. Vanderlaan y Vanderlaan (36) investigaron en 1947 el mecanismo de la absorción de yoduro en ratas a las que se había administrado tioracil con el objeto de inhibir la biosíntesis de la hormona tiroidea. Bajo la influencia continua (ocho a diez días) del agente antitiroideo, se produjo la depleción del yodo tiroideo normal y se pudo demostrar una afinidad notablemente reforzada (10%) del tiroides por *radioyoduro*. El yoduro acumulado en esta forma por el tiroides no entraba al parecer en combinación orgánica, sino que mantenía su identidad como yoduro y podía disiparse precipitadamente mediante la administración de tiocianato de potasio. Estas observaciones refuerzan considerablemente el concepto de que la acumulación de yoduro es independiente y distinta del proceso subsiguiente de la biosíntesis de la hormona. Sólo el primero de estos procesos queda bloqueado por la administración de tiocianato.

Es sumamente interesante el hecho de que Stanbury y Hedge (35) y Stanbury (33) hayan comunicado estudios de cuatro cretinos bociosos cuya actividad tiroidea es bastante similar, si no idéntica, a la de la rata tratada con tioracil. Esos individuos presentan una rápida absorción

de radio-yoduro por el tiroides; a la administración de tiocianato de potasio sigue una rápida secreción de ^{131}I por el tiroides; hay pruebas concluyentes, sin embargo, de que virtualmente no se produce hormona tiroidea. En otras palabras, revelan un funcionamiento adecuado o reforzado de la acumulación de yoduro, pero al parecer no pueden producir la biosíntesis normal de la hormona tiroidea.

La inhibición por el tiocianato de la acumulación de yoduro puede impedirse con la administración de cantidades relativamente elevadas de yoduro. No se explica de modo completo la forma en que actúa el tiocianato, puesto que la efectividad del tiroides para concentrar tiocianato de potasio equivale sólo a 1% de su capacidad para concentrar yoduro (Wood y Kingsland (37)).

No se ha aclarado todavía la naturaleza fundamental del atrape del yoduro. Albert (1) ha sugerido que el proceso de concentración puede comprender un sistema enzimático específico capaz de retener el yoduro en forma susceptible de difusión o alguna proteína muy especial que, de modo selectivo, une los iones del yoduro. En circunstancias normales el yoduro queda retenido en la trampa solamente durante un breve período de tiempo. Los átomos de yoduro se separan de la trampa, en cantidad cada vez mayor, y se unen orgánicamente en la tiroglobulina.

BIOSÍNTESIS

Se admite en general que el yoduro no interviene en la biosíntesis de la hormona hasta después de su oxidación. Se ha sugerido, pero no se ha demostrado, que en esta oxidación puede intervenir un sistema peroxidásico.

Aun cuando no existen pruebas completas, se acepta en general que los compuestos de tiocarbonamida inhiben la oxidación del yoduro, tal vez en virtud de su acción reductora directa (Pitt-Rivers (26)). No se ha explicado todavía adecuadamente la actividad de los sulfonamidos y del ácido *p*-aminobenzoico.

Recientes estudios químicos han demostrado la existencia en el tiroides por lo menos de dos compuestos no identificados (Gross y Leblond (10)). Es evidente ahora que es bastante complejo el metabolismo intratiroideo del yodo. Durante el pasado año se logró un adelanto importante en este aspecto al anunciar Gross y Pitt-Rivers (11, 12) la identificación de la L-triyodotironina 3:5:3'. Este compuesto posee al parecer una actividad hormonal triple de la que posee la L-tiroxina (12, 13).

Prosiguen las investigaciones de sistemas enzimáticos que puedan facilitar la síntesis de la hormona tiroidea o fomentar la disociación de la tiroglobulina. Hasta ahora son pocos los puntos dilucidados de modo concreto. Puede ser de interés el hecho de que se ha logrado identificar una desiodasa (Roche *et al.* (30)). Esta enzima fomenta al parecer la desyodación de la biyodotiroxina, reintegrando el yoduro liberado a la

mezcla dentro de la glándula para su reincorporación en la tiroglobulina. Levine (19) ha descrito una enzima tiroidea con actividad mucolítica.

En vista del reciente interés en la yodación artificial de la caseína, es oportuno señalar que Wyngaarden *et al.* (38) demostraron que, en circunstancias adecuadas, se podía yodar tiroglobulina escasa en yodo sin la participación de la célula tiroidea viva.

Secreción de hormonas.—La proporción entre la concentración de tiroxina del tiroides y la del plasma se ha calculado que es aproximadamente de 100 a 1 (10). Es posible que la tiroxina se separe del tiroides por un simple proceso de difusión. Es evidente que cualquier circunstancia que contribuya a acelerar la secreción de tiroxina del depósito de tiroglobulina facilitará eventualmente la entrada de esta substancia en la sangre. Aunque el fenómeno de la secreción de hormonas por la glándula tiroides puede ser observado bastante bien con las técnicas del ^{131}I , la cinética del proceso no es sencilla, debido a la acumulación simultánea de yoduro procedente del depósito de yoduro. Muchos estudios indican la existencia de una estrecha relación entre la tirotrófina y la secreción de hormonas por el tiroides. Concretamente, la hipofisectomía reduce la secreción de hormonas a $\frac{1}{10}$ del promedio normal (Randall, Lorenz y Albert (28)); la administración de tiouracil aumenta la secreción, en tanto que la tiroxina la inhibe (Albert y Tenney (2)). El yoduro no ejerce efecto constante sobre el índice de secreción, en tanto que la hormona tirotrófica lo aumenta en grado considerable.

La hormona circulante.—Recientes observaciones han confirmado en general el concepto de que la hormona tiroidea circulante es la tiroxina, aun cuando los estudios de Gross y Leblond (10) y, más recientemente, el de Gross y Pitt-Rivers (11) indican la importancia de la triyodotiroxina. En términos generales, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en afirmar que la mayor parte de lo que se conoce como yodo unido a las proteínas del suero (PBI) se encuentra en forma de tiroxina, aunque no se descarta todavía la posibilidad de que se trate de un pequeño péptido de tiroxina (1).

En cuanto a la terminología, Albert (1) señala lo siguiente:

“... en peso, el suero contiene un millón de partes de proteína por cada parte de tiroxina, suponiendo que, en condiciones normales, el yodo ligado a la proteína se encuentre principalmente en forma de tiroxina. Con semejante proporción, la precipitación de la proteína por cualquier método llevará consigo, por absorción, una cantidad considerable de tiroxina liberada. Además, como la tiroxina es un anfolito y además sumamente insoluble en un medio ácido, puede ser precipitada bastante bien con una solución acuosa en ausencia de cualquier proteína, con los mismos reactivos empleados en la determinación del yodo precipitable ligado a la proteína. Por estas razones y a falta de información que demuestre la unión de la tiroxina a la proteína, cabe pensar que no hay necesidad apremiante de designar el yodo orgánico en la sangre como ‘unido a la proteína’. La solubilidad del yodo orgánico de la sangre en butanol se ha

interpretado en el sentido de que se rompe una unión débil con la proteína. Pero parece más razonable que sea simplemente la expresión del elevado coeficiente de solubilidad de la tiroxina en este solvente. Cabe pensar, por consiguiente, que el término más adecuado que debe aplicársele es el de yodo orgánico. . . .”

Independientemente de la terminología, se admite en general que la determinación de la concentración de yodo orgánico en el suero contribuye a identificar las enfermedades del tiroides. El nivel de yodo orgánico de un recién nacido es el mismo que el de la madre durante las 12 primeras horas del nacimiento, pero posteriormente, hasta al año de vida, es ligeramente superior al de una mujer normal no embarazada (Danowski *et al.* (8)). De acuerdo con las técnicas actualmente empleadas, el nivel normal de PBI se calcula, por lo general, entre 4 y 8 μg por 100 ml de suero; la mayoría de los métodos de análisis se basan en la medición del yoduro por la colorimetría de los ceratos (31).

Metabolismo de las hormonas tiroideas.—Después de la inyección de radiotiroxina, el tiroides acumula ^{131}I a un ritmo lento y constante, independiente de las concentraciones de tiroxina en el plasma. Por consiguiente, el yodo tiroideo ^{131}I debe representar el radio-yoduro liberado durante el metabolismo de la tiroxina (Myant y Pochin (23)). Se ha calculado que cada día se elimina una tercera parte de la tiroxina.

La radiobiyodotiroxina administrada por vía intramuscular tiene una existencia muy limitada, puesto que el compuesto pierde completamente el yodo en unas seis horas. En contraste con los resultados obtenidos con la radiotiroxina, no se observó localización alguna de radiobiyodotiroxina en el hígado.

Además de la disociación del radio-yodo que tiene lugar en conexión con el metabolismo de la tiroxina, llama la atención la falta de conocimientos acerca del efecto de la hormona tiroidea sobre las células del organismo. Aunque se sabe que se necesitan “cantidades normales” de tiroxina para el funcionamiento normal de las células y el sostenimiento del consumo de oxígeno basal, apenas si se dispone de información concreta relativa al modo de acción de este compuesto.

REFERENCIAS

- (1) Albert, A.: *Physiol. Rev.*, 14:481, 1952.
- (2) Albert, A., y Tenney, A.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, Nueva York, 77:202, 1951.
- (3) Astwood, E. B.; Sullivan, J.; Bisell, A., y Tyslowitz, R.: *Endocrinology*, 32:210, 1943.
- (4) Baillarger, J. G. F.: “Enquête sur le goitre et le crétinisme”, París, 1873.
- (5) Baumann, E.: *Hoppe-Seyl. Z.*, 21:319, 1896.
- (6) Chatin, A.: *Cont. Rend. Acad. Sc.*, París, 30-39, 1850-54 (diez trabajos, citados por Harington, C. R.: “The thyroid gland: its chemistry and physiology”, Londres, 1933).
- (7) Coindet, J. F.: *Ann. Chim. (Phys.)*, 15:49, 1820.
- (8) Danowski, T. S.; Johnston, S. Y.; Price, W. C.; McKelvy, M.; Stevenson, S. S., y McCluskey, E. R.: *Pediatrics*, Springfield, 7:240, 1951.

- (9) Fyfe, A.: *Edinb. Phil. Jour.*, 1:254, 1819.
- (10) Gross, J., y Leblond, C. P.: *Endocrinology*, 48:714, 1951.
- (11) Gross, J., y Pitt-Rivers, R.: *Lancet*, 1:439, 1952.
- (12) Gross, J., y Pitt-Rivers, R.: *Lancet*, 1:593, 1953.
- (13) Gross, J.; Pitt-Rivers, R., y Trotter, W. R.: *Lancet*, 1:1044, 1952.
- (14) Gull, W.: *Trans. Clin. Soc. Lond.*, 7:130, 1874.
- (15) Harington, C. R.: "The thyroid gland: its chemistry and physiology", Londres, 1933.
- (16) Harington, C. R., y Barger, G.: *Biochem. Jour.*, 21:169, 1927.
- (17) Kendall, E. C.: *Jour. Biol. Chem.*, 39:125, 1919.
- (18) Kocher, T.: *Arch. Klin. Chir.*, 29:254, 1883.
- (19) Levine, M. D.: *Jour. Endocrin.*, 6:288, 1950.
- (20) Levine, H.; Remington, R. E., y Kolnitz H. von: *Jour. Nut.*, 6:347, 1933.
- (21) MacKenzie, C. G., y MacKenzie, J. B.: *Endocrinology*, 32:185, 1953.
- (22) Murray, G. R.: *Brit. Med. Jour.*, 2:796, 1891.
- (23) Myant, N. B., y Pochin, E. E.: *Clin. Sc.*, 9:421, 1950.
- (24) Ord, W. M.: *Med.-Chir. Trans.*, 61:57, 1878.
- (25) Oswald, A.: *Hoppe-Seyl. Z.*, 27:14, 1899.
- (26) Pitt-Rivers, R.: *Physiol. Rev.*, 30:194, 1950.
- (27) Prevost (1830), citado por Saint-Leger (1867): "Etudes sur les causes du crétinisme et du goitre endémique", París.
- (28) Randall, R. V.; Lorenz, N., y Albert, A.: *Endocrinology*, 48:339, 1951.
- (29) Reverdin, J.-L., y Reverdin, A.: *Rev. Med. Suisse Rom.*, 3:169, 233, 309 y 413, 1883.
- (30) Roche, J.; Lissitzky, S., y Michel, R.: *Cont. Rend. Acad. Sc.*, París, 232: 2047, 1951.
- (31) Sandell, E. B., y Kolthoff, I. M.: *Mikrochem. Acta.*, 1:19, 1937.
- (32) Semon, F.: *Brit. Med. Jour.*, 2:1073, 1883; citado por Harington, C. R.; "The thyroid: its chemistry and physiology", Londres, 1933.
- (33) Stanbury, J. B.: *Jour. Clin. Endocrin.*, 11:740, 1951.
- (34) Stanbury, J. B.; Brownell, G. L.; Riggs, D. S.; Perinetti, H.; Castillo, E. del, e Itoriz, J.: *Jour. Clin. Endocrin. Metab.*, 12:191, 1952.
- (35) Stanbury, J. B., y Hedge, A. N.: *Jour. Clin. Endocrin.*, 10:1471, 1950.
- (36) Vanderlaan, J. E., y Vanderlaan, W. P.: *Endocrinology*, 40:403, 1947.
- (37) Wood, J. L., y Kingsland, N.: *Jour. Biol. Chem.*, 185:833, 1950.
- (38) Wyngaarden, J. B.; Stanbury, J. B., y DuToit, C. H.: *Jour. Clin. Endocrin.*, 11:1259, 1951.

THE PHYSIOLOGY OF IODINE (*Summary*)

The history of work on the physiology of iodine is traced, and the rapid advances of the past quarter of a century described. In considering the application of these discoveries and of recently-developed techniques to problems of thyroid function and the treatment of hyperthyroidism, the author examines the mechanism of the iodide trap and the role of iodide in the biosynthesis of hormones. The kinetics of hormone release, the nature of the circulating thyroid hormone, and hormonal metabolism are discussed.