

TRABAJO HISTÓRICO

La triyodotironina en la medicina clínica

Sidney C. Werner

(Department of Medicine, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, and Presbyterian Hospital, New York)

Cuando se identifica un compuesto químico naturalmente existente (hormona, vitamina u otro agente), y puede mostrarse que tiene una potencia fisiológica mayor que otros compuestos parecidos y relacionados, es lo habitual que se lo considere como el agente verdadero y activo que posee el organismo.

En 1952 identificaron Gross y Pitt-Rivers⁽³⁾ y Roche⁽¹¹⁾ a la 3-5-3'-1-triyodotironina en la tiroides y en el plasma de la rata sana y del hombre sano. Los dos investigadores primeramente mencionados comprobaron que esta sustancia mejoraba los síntomas del mixedema en forma tan completa como la tiroxina y con una dosis entre un cuarto y un quinto de la que se necesitaba para esta última sustancia⁽⁵⁾. El hallazgo de esta actividad fisiológica superior a la de la tiroxina puso inmediatamente en tela de juicio el concepto clásico de que la l-tiroxina (1-tetra-yodotironina) es la única hormona de la tiroides⁽⁶⁾. Con el objeto de armonizar el hecho de que la tiroxina es evidentemente el producto principal de la actividad secretora de la glándula tiroidea, y de que las mayores cantidades de ésta se encuentran con enorme preponderancia en el plasma, con la demostración de la mayor potencia de la l-triyodotironina, Gross y Pitt-Rivers propusieron el concepto de la existencia de dos hormonas⁽⁴⁾. Se considera así que la tiroxina es la forma de transporte de la hormona tiroidea y que la triyodotironina, derivada por ella por pérdida de una molécula de yodo, es la forma de transporte de la hormona tiroidea y que la triyodotironina, derivada por ella por pérdida de una molécula de yodo, es la forma activa de la hormona en los tejidos. La tiroxina tiene afinidad por una proteína portadora específica del plasma (una proteína entre alfa-1 y alfa-2 globulina), en contraste con la l-triyodotironina que carece de afinidad específica por las proteínas del

plasma y que desaparece rápidamente del plasma después de su administración⁽¹⁾. La tiroxina ejerce sus efectos después de un período de latencia de varios días, mientras que la triyodotironina ejerce un efecto fisiológico perceptible dentro de las 24 horas. Se ha identificado una enzima que preside la pérdida de yodo por parte de la tiroxina (deyodinasas) solamente en el riñón⁽⁷⁾; pero se sospecha que en el hígado, y posiblemente en otros tejidos, se realiza también dicho proceso de liberación de yodo, aunque aún no se haya llegado a establecer una demostración concluyente de esto.

Debido a la falta de pruebas de la existencia fuera de la tiroides de una enzima como la anteriormente mencionada, Roche y su grupo propusieron originariamente que la tiroides ponía en circulación tanto triyodotironina como tiroxina y que esta última no era privada del yodo periféricamente⁽¹¹⁾. En trabajos más recientes estos investigadores han identificado la 3-3'-diyodotironina y la 3-3'-5'-triyodotironina en la glándula y en el plasma, y han atribuido actividad fisiológica a estos compuestos, aunque de un grado menor que la actividad fisiológica de la tiroxina y de la 3-5-3'-triyodotironina⁽¹⁰⁾. Roche sugirió últimamente que la glándula y los tejidos pueden dar origen a varios compuestos, y que el efecto sobre los tejidos es la resultante de una mezcla de estos compuestos y de sus conjugados provenientes de la secreción glandular y de la destrucción de los tejidos y del metabolismo de los compuestos segregados.

La mayor actividad fisiológica en el hombre de la 3-5-3'-triyodotironina con relación a la tiroxina ha sido confirmada en varios laboratorios. En muchos estudiantes sanos que se prestaron para el experimento ha demostrado Starr que la pequeña cantidad de 8 microgramos de triyodotironina por día bastaba para suprimir la acción de la hipófisis,

como lo demuestra el consecutivo descenso en la captación de I^{131} por la tiroides⁽¹²⁾. Se ha establecido, sin embargo, en otro laboratorio, que se requieren 75 microgramos de triyodotironina por día para inducir uniformemente un descenso en la captación de I^{131} en sujetos sanos, en tanto que 2 miligramos de triyodotironina por día, equivalentes a unos 3 g de tiroides desecada diarios, no podían suprimir la captación de I^{131} en pacientes con hipertiroidismo⁽¹⁷⁾.

Trabajos ulteriores han establecido que la respuesta en la captación de I^{131} frente a la administración de triyodotironina puede utilizarse como un test simple para el diagnóstico del hipertiroidismo^(14,8). La falta de respuesta a la hormona no se observa en otros trastornos fuera del hipertiroidismo. Una excepción a esta regla la representa el bocio nodular no tóxico, ya que aproximadamente 1 entre 4 de estos pacientes presenta el tipo de respuesta del hipertiroidismo. En los pocos pacientes estudiados promedio de radioautografía o por mediciones localizadoras in vivo de la tiroides se ha comprobado la existencia de nódulos activos (nódulos calientes) en la glándula. También puede surgir error al interpretarse los resultados del test de la triyodotironina por el hecho de que la falta de la disminución en la captación de I^{131} puede persistir después que un paciente hipertiroideo se ha tornado eutiroides por una terapéutica definitiva⁽¹⁵⁾. En general, la respuesta en la mayoría de tales pacientes se vuelve normal después de los 5 años de haberse inducido la remisión por el tratamiento con I^{131} . La vuelta a la normalidad se produce más precozmente después del tratamiento quirúrgico.

Por medio de la respuesta a la triyodotironina se ha podido demostrar que existe un grupo de pacientes eutiroides con comienzo reciente de los signos oculares de la enfermedad de Graves que responden en la captación de I^{131} en forma parecida a los pacientes con hipertiroidismo manifiesto activo⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no existe ninguna evidencia de laboratorio que indique que la glándula está segregando en exceso. Más aún, mediante el test de la triyodotironina estos pacientes pueden ser fácilmente individualizados de aquellos otros cuadros oculares, tales como pseudogranuloma de la órbita y linfoblastoma o tumores que comprometen la órbita, ya que estos últimos presentan el marcado descenso en la captación de I^{131} característico de los sujetos normales cuando se les ha administrado la droga.

El tratamiento del mixedema con la triyodotironina es de gran éxito y muy rápido Exceptuando la velocidad en la mejoría de los síntomas y signos, los efectos son los mismos que aquellos obtenidos mediante el tratamiento con la tiroxina. Mejoría sintomática y objetiva del mixedema puede obtenerse en el corto plazo de una semana, con completa desaparición de la intumescencia facial y de los depósitos subcutáneos⁽¹⁸⁾. El electrocardiograma y el metabolismo basal pueden también volver a lo normal en este lapso. La movilización de agua, sodio, nitrógeno, potasio y creatina pueden comenzar ya a las 24 horas⁽¹⁸⁾ (fig. 1).

A pesar de estas evidencias llamativas de su efecto fisiológico, el nivel del yodo sérico precipitable (yodo proteico) puede permanecer inalterado en los niveles extremadamente bajos del mixedema. Esta falta de modificación del nivel del yodo del suero constituye una desventaja al seguirse el curso del tratamiento si se ha utilizado el yodo sérico precipitable como criterio de eutiroidismo.

Los estudios iniciales comparando los efectos de la triyodotironina y de la tiroxina sobre el metabolismo basal y otros procesos metabólicos fueron hechos mediante la inyección de una cantidad grande de una de las sustancias seguida luego de un intervalo por la inyección de la otra^(1,9,2). Se llegó a la conclusión que los efectos totales de la triyodotironina, aunque ocurrían más precozmente y eran mayores en intensidad no excedían en el resultado final aquellos de la tiroxina. En los estudios realizados en nuestro laboratorio que acabamos de mencionar, aún no publicados, se emplearon dosis de mantenimiento equivalentes de triyodotironina y de tiroxina. No obstante el hecho de haberse

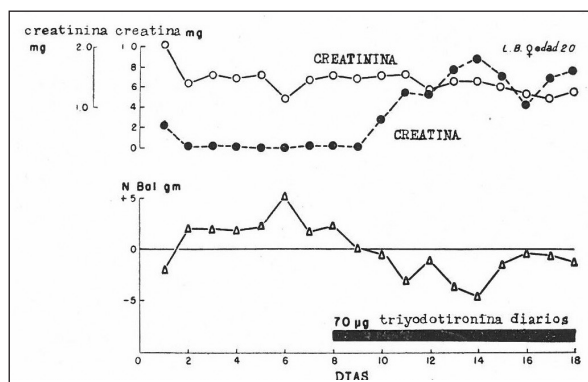


Figura 1. Acción de 70 microgramos diarios de triyodotironina sobre el balance de nitrógeno y la excreción de creatina y creatinina en un paciente hipotiroideo de 20 años tratado desde el nacimiento.

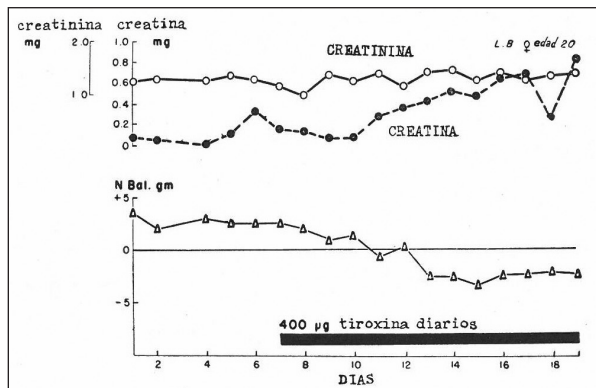


Figura 2. Acción de 400 microgramos diarios de tiroxina sobre el balance de nitrógeno y la excreción de creatina y creatinina en el mismo paciente que en la Fig. 1.

producido finalmente efectos fisiológicos comparables, se ha llegado a demostrar con toda claridad el comienzo más rápido y la magnitud algo mayor del efecto de la triyodotironina (fig. 2).

RESUMEN

Aparte de la importancia para el fisiólogo, la triyodotironina es de valor para el clínico. Uno de sus usos es en el diagnóstico del hipertiroidismo y en descubrir el bocio nodular no tóxico con nódulos activos. Otro uso es en el tratamiento del hipotiroidismo. Se han sugerido otras indicaciones, pero no se ha confirmado aún su eficacia. Se han comunicado tratamientos con éxito de pacientes hipotiroideos resistentes que no respondieron a la administración oral de tiroides desecada. Se ha sostenido que algunos casos de oligozoospermia masculina han mejorado consecutivamente a la administración del triyodotiroinina. Finalmente, se ha hecho aumentar el metabolismo basal en algunos pacientes con metabolismo disminuido pero sin hipotiroidismo. Estos resultados, sin embargo, requieren una evaluación crítica severa por medio del estudio de gran número de pacientes a los que se les administre la hormona y una sustancia testigo antes de que puedan admitirse en la práctica.

SUMMARY

Apart from its importance to the physiologist, triiodothyronine has been of value to the clinician. One use has been in the diagnosis of hyperthyroidism and in the detection of nontoxic nodular goiter with "bot" or active nodules. Another has been in the treatment of hypothyroidism. Further indi-

cations have been suggested but efficacy has not yet been confirmed. Claims have been made for the successful treatment of resistant hypothyroid patients who did not respond to desiccated thyroid by mouth. Some instances of male oligozoospermia have been said to improve following triiodothyronine administration. Finally the basal metabolic rate has been made to increase in some patients with hypometabolism but without hypothyroidism. However, such claims require very critical appraisal by means of large series of patients receiving both hormone and a placebo, before they can be admitted into practice.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asper, S. P; Selenkow, H. A.; Plamondon, C. A.: The metabolic activity of 3, 5, 3'-I-triiodothyronine in myxedema. *J. clin. Invest.* 1953, 37, 552.
2. Blackburn, C. M; MC Conahey, W. A.; Keating, F. R; Albert, A.: Calorigenic effect of single intravenous doses of r-triiodothyronine in myxedematous subjects. *J. clin. Invest.* 1954, 33, 819.
3. Gross, J; Pitt-Rivers, R: Identification of 3, 5, 3' -I-triiodotryronine in human plasma. *Lancet*, 1952, 262, 439.
4. Gross, J.; Pitt-Rivers R.: Triiodothyronine in relation to thyroid physiology. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1954, 10, 109
5. Gross, J.; Pitt-Rivers, R.; Trotter, W. R.: Effect of 3, 5, 3' -I-triiodothyronine in myxedema. *Lancet*, 1952, 262, 1044.
6. Harrington, C. R.: *The thyroid gland: Its chemistry and physiology.* Oxford University Press, London, 1933.
7. Hogness, J. R.; Berg, M.; Van Arsdell, P; Williams, R. H.: Tissue conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1955, 90, 93.
8. Perlmutter, M.; Slater, R.: Use of thyroid hormone to differentiate between hyperthyroidism and euthyroidism. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 158, 718.
9. Rawson, R. W.; Rall, J. E.; Pearson, O. H.; Robbins, J.; Poppell, H. F.; West, C. D.: L-triiodothyronine versus l-thyroxine. *Trans. Ass. Amer. Physns.*, 1953, 66, 86.
10. Roche, J.: *Recent Progr. Hormone Res.*, 1955, 11, (en prensa).
11. Roche, J.; Michel, R.; Michel, O.; Lissitzky, S.: Sur la deshalogenation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique. *Biochim. Biophys. Acta*, 1952, 9, 161.
12. Starr, P; Liebhold-Schueck, R.: A theory of thyroid hormone action deroxine, triiodothyronine, and potassium iodide on the uptake of radioactive iodine by the thyroid gland of normal human subjects. *Trans. Ass. Amer. Physns*, 1953, 66, 97.
13. Starr, P; Liebhold-Schueck, R.: The effect of levothyroxine, dextro-thyroxine and levo-triiodothyronine on the electrocardiogram in myxedema. *Ann. intern. Med.*, 1955, 42, 595.

14. Werner, S. C.: A new and simple test for hyperthyroidism employing l-triiodothyronine and the 24 hour I^{131} uptake method. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1955, 31, 137.
15. Werner, S. C.: A group of euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease and their responses to triiodothyronine and thyrotropin. *Amer. J. Med.*, 1955, 18, 608.
16. Werner, S. C.: Triiodothyronine as index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism. *J. clin. Invest.*, 1955, (en prensa).
17. Werner, S. C.; hamilton, H.: Pituitary-thyroid relations. *Lancet*, 1953, 264, 796.
18. Werner, S. C., Spooner, M.: (Datos no publicados).
19. Winzler, R. J.: en Werner, S. C.: *The thyroid: A fundamental and clinical text.* Hoeber-Harper, New York, 1955.