

EFFECTO DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ DE RATAS WISTAR HEMBRAS

THE EFFECT OF THYROID HORMONES IN LOCOMOTIVE ACTIVITY OF FEMALE WISTAR RATS

Camargo Arce Lorena¹, Arze Arana Carlos Eduardo¹, Vinchentty José Antonio², Jerez José Mario³, Torrez Guibarra Lino⁴, Lazarte Calizaya Normán⁴

¹Docente Investigadora, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma Juan Misael Saracho

²Médico Investigador Laboratorio de Investigación en Ciencias Médicas.

Universidad Autónoma Juan Misael Saracho,

³Investigador Junior, Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma Juan Misael Saracho

⁴Bioquímico Investigador, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma Juan Misael Saracho

Dirección para correspondencia: Lorena Camargo Arce. Calle España s/n, Zona El Tejar. Tarija, Bolivia.
Correo electrónico: lorenacamargo22@gmail.com

RESUMEN

Las hormonas tiroideas (HT) tienen acciones sobre el metabolismo basal y funcionamiento de los sistemas orgánicos de mamíferos, son fundamentales para el crecimiento normal y la maduración del esqueleto. El yodo es un micronutriente esencial, que debe administrarse regularmente a través de la alimentación. Su función es intervenir en la síntesis de HT. El hipotiroidismo es la causa principal de daño cerebral y retraso mental, y la más fácilmente prevenible. En lugares donde la deficiencia de yodo es endémica, puede estar afectada toda la población con diferentes consecuencias fisiológicas y patológicas según la edad.

El objetivo del estudio es determinar los efectos de la administración de yodo y levotiroxina a en la locomoción de ratas adultas. Se constituyó tres grupos de experimentación, con ratas hembras Wistar, producidas en Tarija. Grupo control n=6. Grupo con L-T4 n=6. Grupo con Yodo n=6. El tratamiento empezó a los 24-25 días de edad y se mantuvo por 7 meses. A la conclusión se aplicó el test Open Field para valoración de locomoción. La determinación de TSH y T4 con el test Elisa.

Existen diferencias significativas en valores de T4 y TSH, encontrándose mayor concentración en ratas control, mientras que las tratadas con L-T4 menor concentración. En las pruebas de valoración de locomoción no hay diferencias significativas. Por lo que se plantea que las ratas producidas en la ciudad de Tarija son normotiroideas, no requieren suplemento de yodo en el agua y estarían en condiciones para incluirse en posteriores estudios.

Palabras clave: Hormonas tiroideas, hipotiroidismo y

leotiroxina.

ABSTRACT

Thyroid hormones (TH) act on the basal metabolism and the function of the mammals' organ systems, they are essential for the normal growth and the skeletal maturation. The iodine is an essential micro nutrient that has to be administered through feeding. Its function is to act in the synthesis of TH. Hypothyroidism is the leading cause of brain damage and mental retardation, and the most easily preventable one. In regions where iodine deficiency is endemic, all the population can be affected with different physiological and pathological consequences depending on the age.

The objective of the work is to determine the effects of iodine and levothyroxine administration to the locomotion of adult rats. There were three experiment groups using female Wistar rats, produced in Tarija. Control group n = 6. Group with L-T4 n = 6. Group with iodine n = 6. Treatment started the rats were between 24 and 25 days of age and run the treatment for 7 months. At the end the Open Field test for locomotion evaluation was applied. The TSH and T4 were determined with the Elisa test.

Significant differences in the values for T4 and TSH exist, finding it in greater concentration in control rats, whereas those treated with L-T4 showed lower concentration. In tests for assessing locomotion no significant differences have been found. So we can say that the rats produced in the city of Tarija are normothyroid, they do not require iodine supplemented water and they would be able to be included in future studies.

Keywords: Thyroid hormones, hypothyroidism and levothyroxine

ASPECTOS TEORICOS DE LA TIROIDES Y LA HORMONA TIROIDEAS

La acción de la glándula tiroides se relaciona con la sensibilidad de nuestro organismo al frío, funciones de control de la frecuencia cardíaca, procesos mentales, emocionales, actividad física y, en los niños, el desarrollo intelectual y de la talla. Los trastornos que la afectan no suelen entrañar un riesgo directo para la vida, pero sí pueden comprometer su calidad, por su impacto sobre la salud general.

La deficiencia de yodo es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo actual, que sufren particularmente los niños y mujeres de gran parte del planeta, sobre todo en los países menos desarrollados.

La tiroides es una glándula que produce dos hormonas: Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4). Las hormonas T3 y T4 son de acción general, sus células diana son todas las células del cuerpo, controla la velocidad de las reacciones químicas intracelulares, determinando la actividad metabólica basal. La función tiroidea está controlada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina), una hormona glicoproteica secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis). (Esteva 2010), a su vez ésta es controlada por la hormona Tiroliberina sintetizada y secretada desde el Hipotálamo, constituyendo en su conjunto el eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides de control de la secreción de T3 y T4.

La glándula tiroides, situada en la cara anterior del cuello, se asemeja a una mariposa ya que presenta dos lóbulos laterales unidos por un puente de tejido (el istmo tiroideo). La glándula se halla bien vascularizada y presenta uno de los valores más altos de flujo sanguíneo del organismo. Las células foliculares de la glándula tiroides contienen una glucoproteína llamada tiroglobulina responsable de sintetizar las hormonas tiroideas, que se almacenan luego en un material proteínico llamado coloide, contenido en el interior de los folículos tiroideos.

El yodo, que es esencial para la síntesis de la hormona tiroidea, entra en el organismo a través del agua y los alimentos, las necesidades diarias de yodo son de 100-200 microgramos al día y se elimina por las heces y la orina.

Cuando se estimula la secreción, el coloide es ingerido por las células tiroideas, las uniones peptídicas son hidrolizadas, y las T4 y T3 son liberadas en los capilares. La proporción de T3 es muy baja en relación con la T4. Sin embargo, la T3 es más activa y tiene una vida

media más corta que T4 y el 80% de ella procede de la desyodación de T4. Por ello, en cierto modo, T4 se comporta como una prohormona en la periferia. La T4 puede también convertirse en T3 inversa (rT3), que es inactiva, lo que ocurre en el ayuno y en enfermos graves como mecanismo de adaptación para reducir el gasto energético. (Esteva 2010)

La acción de las hormonas tiroideas (HT) es compleja ya que la ejercen en el núcleo, en las mitocondrias y en las membranas celulares. La mayoría de los efectos de las HT en el organismo se deben a: influencia sobre el crecimiento y la diferenciación; aumento del metabolismo basal; cambios en el metabolismo de los nutrientes (hidratos de carbono, lípidos y proteínas) y de las vitaminas. Las hormonas T4 y T3 incrementan el consumo de oxígeno de casi todos los tejidos metabólicamente activos. Grandes dosis de HT producen suficiente calor adicional para causar un ligero aumento de la temperatura corporal. (Esteva 2010). Las HT disminuyen la concentración del colesterol en sangre. Las HT son fundamentales para el crecimiento normal y la maduración del esqueleto. Concentraciones normales de T3 y T4 son necesarias para el normal funcionamiento de órganos y sistemas como: cardiovascular, digestivo, respiratorio, nervioso, endocrino e incluso el reproductor.

DESCUBRIMIENTO DEL YODO

El yodo es un micronutriente esencial para el cuerpo, que debe administrarse regularmente a través de la alimentación. Su función es intervenir en la síntesis de HT (De Luis et al 2005). El yodo fue descubierto en las cenizas de algas marinas por el francés Bernard Courtois en 1812, siete años después Coindet (1819) aplicó el yodo en el tratamiento de pacientes con bocio en Ginebra. Prevost en 1830 sugirió por primera vez que la deficiencia de yodo en el agua potable podía ser la causa del bocio, 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 (Towery 1953). Estudios de Gull en 1874 permitieron establecer la existencia de una relación concreta entre el yodo y la función tiroidea, al describir en 1874 ciertas manifestaciones "cretinoides" en mujeres adultas (Towery 1953). En 1915 Marine publicó un trabajo donde expuso que "el bocio endémico es la más fácilmente evitable de las enfermedades" y en 1922 presentó resultados convincentes de los primeros ensayos clínicos a gran escala suministrando yoduro de sodio en agua. (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996).

YODO

En la naturaleza el yodo se encuentra en los océanos, grandes cantidades fueron arrastrados de la superficie de

la tierra por la glaciación, las nevadas, los deshielos, las grandes lluvias y las inundaciones que estos fenómenos provocan, llegando a los mares a través de las propias inundaciones, los ríos y el viento. Este mineral existe en las capas profundas de la tierra y se le encuentra en los desechos de los pozos de petróleo (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996). En general, cuanto más antiguos y afectados por la erosión sean los suelos, mayor será la probabilidad de que su contenido en yodo sea bajo (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996 y Terry 2008). Lugares donde las lluvias, la deforestación, los cultivos reiterados o la erosión han eliminado el yodo de los suelos (Terry 2008). Ambientes deficientes en yodo son comunes en las zonas montañosas. Las regiones históricamente más deficientes son las cordilleras del Himalaya, Los Andes, Los Alpes y las montañas de China y en general las zonas elevadas, de grandes precipitaciones, regiones de frecuentes inundaciones y los grandes deltas de ríos como el Ganges, el río Amarillo y el Rin (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996).

El yodo se encuentra en el suelo y en el mar en formas de yoduros. Los iones de yoduro son oxidados por la luz solar y convertidos en yodo elemental, el cual es volátil, lo que permite que cada año aproximadamente 400 mil toneladas de yodo escapen de la superficie de los océanos. En el agua de mar se le encuentra en una concentración entre 50 y 60 µg/L, mientras en el aire alcanza alrededor de 0,7 µg/m³. La lluvia con un contenido entre 1,8-8,5 µg/L completa el ciclo natural. El contenido de yodo en el volumen usual de precipitaciones sobre la superficie de la tierra, no es suficiente para compensar las pérdidas originales, ni las ocurridas sistemáticamente, causadas por los diversos fenómenos naturales, lo cual perpetúa y agrava la deficiencia (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996).

Las cosechas obtenidas de estos terrenos deficientes serán pobres en yodo y como consecuencia, las poblaciones humana y animal que dependan en forma exclusiva de estos alimentos sufrirán las manifestaciones de los TDY. Las plantas cultivadas en áreas deficientes pueden contener concentraciones tan bajas como 10 µg/kg, si se comparan con 1 mg/kg de peso seco en cultivos provenientes de suelos normales. Las fuentes naturales de alimentos ricos en yodo son las de origen marino (pescados, mariscos, algas), y en los suelos, de forma ocasional se encuentran yacimientos de sales ricas en yodo. Aun en los terrenos no deficientes, los alimentos contienen generalmente bajo contenido de yodo. Los mayores valores se encuentran en la leche y sus derivados, y en menor cuantía en las carnes, las frutas y los vegetales. Un buen indicador del contenido de yodo en los suelos es su concentración en el agua de consumo. En las áreas geográficas con deficiencia de yodo relevante se observan concentraciones en el agua inferiores a 2 µg/L, en tanto donde la deficiencia es ligera se observan cifras alrededor de 9 µg/L (Rodríguez-Ojea

Menéndez 1996).

Se considera un fenómeno natural permanente y ampliamente extendido en la corteza terrestre, lo que significa que las poblaciones que viven en áreas yodo-deficientes siempre estarán expuestas a sufrir los desórdenes causados por esta deficiencia. A diferencia de otros problemas de salud, la causa nunca desaparecerá espontáneamente (Terry 2008).

DEFICIENCIA DE YODO Y SUS IMPLICACIONES EN LA SALUD DEL HOMBRE

La deficiencia de yodo es la causa principal de daño cerebral y retraso mental, y la más fácilmente prevenible. La falta de cantidades ínfimas de yodo en la dieta (< 1-2 µg/kg peso/día) puede producir manifestaciones clínicas diversas, con efectos marcados sobre el crecimiento y el desarrollo humano que incluyen cretinismo y bocio endémicos, retraso del desarrollo sicomotor, pérdida de la energía en adultos y otros. (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996). En 1996 se estimaba que 1.600 millones de personas, aproximadamente el 30 % de la población mundial, vivían en zonas con riesgo de desarrollar alguno de TDY. De ellos, 665 millones estaban afectados de bocio y 5,7 millones de cretinismo, una de las formas de retraso mental más profundo, devastador (por la irreversibilidad) y más fácilmente evitable. (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996).

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es un trastorno que resulta de la insuficiente actividad hormonal tiroidea que es necesaria para mantener las funciones metabólicas normales del organismo (Herrera Pombo 2008). La causa más frecuente de hipotiroidismo es el déficit de yodo en la alimentación en determinadas áreas geográficas, llamándose hipotiroidismo endémico por déficit de yodo.

En lugares donde la deficiencia de yodo es endémica, puede estar afectada toda la población con diferentes consecuencias fisiológicas y patológicas según la edad. El yodo es un elemento esencial para el crecimiento y desarrollo del hombre y los animales. Una vez ingerido en la dieta es absorbido rápidamente por el intestino. Los requerimientos diarios se sitúan entre 1-2 µg/kg de peso corporal (aproximadamente 100-150 µg/día), aunque varían con la edad, el embarazo y la lactancia. Una ingesta diaria entre 50 y 1.000 µg es considerada segura (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996).

La glándula tiroides necesita de 60-120 µg de yoduro diarios para mantener adecuados niveles hormonales. El efecto de la disminución de los niveles sanguíneos de las

hormonas tiroideas varía entre los diferentes órganos y sistemas, siendo el cerebro particularmente susceptible durante el período fetal y posnatal temprano. La reducción de la producción de hormona tiroidea materna y fetal, provoca alteraciones neurológicas en el feto, a partir del inicio de la multiplicación celular de su sistema nervioso. En estudios experimentales en animales, la privación de yodo reprodujo los síntomas de cretinismo endémico y de bocio, con trastornos marcados del crecimiento y desarrollo (Rodríguez-Ojeda Menéndez 1996).

EMBARAZADAS

La deficiencia de yodo es particularmente importante en las mujeres embarazadas o las que están lactando a sus niños. Los hijos de madres con insuficiencia severa de yodo durante el embarazo pueden sufrir de retardo mental y problemas de crecimiento, de la audición y del habla. Una deficiencia aún leve de yodo durante el embarazo, que puede ocurrir en algunas mujeres en los Estados Unidos, puede asociarse con baja inteligencia en los niños (Terry 2008). Las HT Están involucradas en la maduración y función del sistema nervioso central y su ausencia durante los períodos prenatales y al inicio del posnatal afecta la migración y diferenciación neuronal (Terry 2008). El grupo de la Dra. Morreale, ha realizado un trabajo en este colectivo en la comunidad de Madrid. Se estudiaron un total de 419 gestantes sin suplementación y a 93 mujeres gestantes con suplementación (2 tabletas día de 150 ug IK). Por tanto, los resultados muestran que Madrid es una zona con déficit medio de yodo, los niveles de T4I de las mujeres embarazadas no alcanzan las cifras de mujeres con ingesta de yodo suplementada. Esta situación en el primer trimestre puede producir un riesgo de tener hijo con desarrollo psicomotor inferior. Se recomienda ingestas de 240-250 ug/día de yodo para conseguir yodurias de 160 a 166 ug/l (De Santiago 1999).

Otro estudio realizado en gestantes, mostró que existía una prevalencia de bocio del 52,6% y solo un 17% de las pacientes usaban sal yodada en el domicilio. La mediana de la yoduria fue de 113 ug/L, con un 68% de las gestantes con una excreción < 150 ug/L (Abalovich 2002).

Las poblaciones de riesgo incluyen a las mujeres embarazadas y en período de lactancia así como la población infantil, sobre todo en los primeros años de vida. Cuando el déficit de yodo afecta a la etapa fetal y al primer año de vida el daño producido es irreversible, ocasionando, según la intensidad de la carencia de yodo, disminución del coeficiente intelectual e incluso retraso mental.

Durante el embarazo y el período de lactancia están aumentadas las necesidades de yodo por lo que es de

especial importancia recibir un aporte suficiente, ya que deben cubrirse las necesidades de yodo de la madre y a través de ella las del feto y del recién nacido. La carencia de yodo en la madre embarazada y en periodo de lactancia puede dar lugar a la aparición de bocio. La carencia de yodo ocasiona alteración de la función tiroidea, con retraso en el desarrollo del Sistema Nervioso Central, así como del crecimiento y de la maduración ósea en mayor o menor grado dependiendo de la intensidad de la carencia. Cuando la carencia de yodo es grave hay riesgo de cretinismo bien de tipo neurológico bien de tipo mixedematoso. Una carencia de yodo en la madre en el periodo de lactancia también la padece el lactante, lo que contribuye a intensificar los trastornos del desarrollo físico y mental, secundarios a deficiencia de yodo durante la vida fetal (De Luis et al 2005). La importancia de la HT de procedencia materna en el desarrollo del cerebro fetal se pone de manifiesto cuando se analizan los diversos síndromes que cursan con alteraciones del desarrollo por déficit hormonal tiroideo (Morreale de Escobar 2000). Especialmente cuando se comparan las dos formas de cretinismo, el neurológico y el mixedematoso, entre sí y con el hipotiroidismo congénito (Bernal 2002).

RECIÉN NACIDOS E INFANTES

El efecto más severo y visible es la condición de cretinismo endémico el cual ocurre en una prevalencia de 1-10 % en poblaciones con deficiencia severa. Esta manifestación se produce como consecuencia de un severo hipotiroidismo en el período fetal o neonatal. Puede presentar 2 manifestaciones clínicas diferentes (cretinismo neurológico y mixedematoso) y también una escala de deficiencias intelectuales y físicas, que pueden ser difíciles de cuantificar objetivamente (Terry 2008). Esta afección en su forma más común (cretinismo neurológico o nervioso) se caracteriza por deficiencia mental severa e irreversible, diferentes grados de sordomudez y cuadriplejía espástica. El cretinismo mixedematoso o hipotiroideo, menos común, se caracteriza principalmente por hipotiroidismo, estatura reducida, alteraciones craneofaciales, falta de desarrollo sexual y del sistema músculo esquelético. La otra gradación son algunas formas de daño cerebral los cuales solo se diagnostican mediante test psicológicos específicos. Esto oscila desde 5-30 %. El efecto más común aparte del bocio es la pérdida de energía física y mental debido al hipotiroidismo, condición que a veces se torna reversible cuando se aplican oportunamente estrategias para la corrección de esta carencia (Terry 2008).

Hasta hace unos años el problema de la deficiencia de yodo se centraba en el bocio endémico, pero en las últimas décadas, las investigaciones llevadas a cabo en varios países han demostrado que el bocio no es la

única manifestación de la carencia de yodo, sino que se identifican los trastornos causados por deficiencia de yodo (TDY), como el aumento de mortalidad neonatal, defectos de audición y disminución de la capacidad intelectual y del crecimiento, aumento del número de abortos, anomalías congénitas con daño neuromotor permanente. Todas estas anomalías inciden negativamente en la totalidad de la población condicionando un coeficiente de inteligencia inferior al de poblaciones similares sin deficiencia, y tiene graves repercusiones en el desarrollo socio económico de la comunidad (De Luis et al 2005).

En el lactante y en la edad escolar, si no ha sido diagnosticado y tratado, aparece un cuadro clínico que consiste en retraso del crecimiento y del desarrollo físico y mental, dismorfia y alteraciones funcionales. El retraso del crecimiento y el desarrollo físico se manifiesta por talla baja, que se va acentuando, con extremidades cortas, persistiendo las proporciones infantiles, y retraso de la maduración ósea ostensible, con retraso de la dentición. El retraso intelectual es de intensidad variable, desde oligofrenia profunda a trastornos del aprendizaje. Se manifiesta precozmente con somnolencia y retraso de las adquisiciones psicomotoras. La locución empieza tardíamente. Además de la facies típica, se pueden encontrar llanto ronco y respiración ruidosa, macrocefalia, cabello seco y espeso, cejas poco pobladas, piel seca, fría y gruesa, manos anchas con dedos rechonchos, cifosis dorsal, abdomen prominente, hernia umbilical, bradicardia, dificultad respiratoria y estreñimiento (Mayayo Dehesa 2011).

En una muestra del 37,5% de los casos, el desarrollo psicológico no ha diferido del de la población de referencia. Sin embargo, una mayor intensidad del hipotiroidismo neonatal y la normalización más tardía de éste se ha correlacionado negativamente con la puntuación en los test psicológicos. Los resultados de este estudio indican que los niños o niñas con hipotiroidismo congénito detectados mediante el programa de detección precoz tienen un crecimiento normal. También indican que algunos casos puede que no estén alcanzando su potencial intelectual completo (Gibert Agulló 2010). Para lograr un recién nacido de talla normal, con adecuado tamaño y potencialidad para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), resulta imprescindible que desde la concepción el embrión esté bajo el influjo de niveles adecuados de hormonas tiroideas, lo que obliga a establecer un control estricto de la función tiroidea en la gestante con y sin disfunción tiroidea.

Está bien documentado, que la presencia de las hormonas es indispensable para el desarrollo adecuado del Sistema Nervioso Central (SNC) y por lo tanto para el desarrollo cognitivo y conductual. El factor hormonal juega un papel importante en la modulación de las funciones cognitivas. Cabe mencionar que el efecto hormonal sobre

el organismo y el SNC a menudo no dependen nada más de la alteración de una de ellas, sino más bien, del efecto que causa ésta sobre todo el sistema endocrino por la interdependencia de sus componentes. El estudio de las funciones cognitivas en patologías que implican trastornos hormonales nos permite un acercamiento a la comprensión de una compleja relación entre el neurodesarrollo y variables biológicas (Inozemtseva y Camberos 2011).

ADOLESCENTES

Las alteraciones tiroideas son frecuentes en la adolescencia, y su prevalencia es creciente. Aunque la mayoría de casos –bocio difuso– cursan con función tiroidea normal, el hipo o el hipertiroidismo no son infrecuentes y son, a menudo, infradiagnosticados en este grupo de edad. La sintomatología es variada: disminución del rendimiento escolar, labilidad emocional y estado de ánimo depresivo. Asimismo, puede observarse retraso puberal, hipocrecimiento e incremento de peso (Curell Aguilá 2013).

Los objetivos del tratamiento son: restaurar un crecimiento y desarrollo neurocognitivo adecuado, que incluya una maduración puberal normal. Los casos subclínicos deben ser tratados ante cambios sutiles en el crecimiento o desarrollo neurocognitivo y si son asintomáticos (Curell Aguilá 2013). El ultrasonido es una herramienta útil en el diagnóstico precoz de patología tiroidea en niños y adolescentes, al identificar lesiones en pacientes con función tiroidea normal. En un estudio realizado se encontró bocio difuso en 45.5% de adolescentes (Ramírez 2009).

ADULTOS

En el adulto los síntomas clínicos son la intolerancia al frío, aumento de peso, estreñimiento, sequedad de la piel, disfonía, bradicardia, bradilalia, bradipsiquia, bradiquinesia, pero este conjunto de síntomas no se encuentra habitualmente en el hipotiroidismo que comienza, de ahí el escaso valor predictivo de las distintas pruebas clínicas propuestas para el diagnóstico. Los síntomas variarán mucho dependiendo de la causa, duración y gravedad del hipotiroidismo (Herrera Pombo 2008). Las alteraciones del estado tiroideo cursan con frecuencia con cambios psicológicos y trastornos del estado del ánimo como la depresión. Se ha demostrado que en los mamíferos adultos, incluido el hombre, continúa generándose neuronas a partir de células madre en el giro dentado (GD) del hipocampo. Las neuronas generadas se integran funcionalmente y podrían estar implicadas en procesos de memoria y aprendizaje, así como en el mantenimiento del estado de ánimo. El conocimiento del proceso de adquisición de nuevas neuronas en el

adulto y su modulación puede suponer una herramienta importante para paliar daños cerebrales y enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Numerosos estudios han demostrado que las HT, son esenciales para la neurogénesis y la gliogénesis durante el desarrollo, pero hay muy pocos trabajos que hayan analizado su función en el adulto. El hipotiroidismo durante un corto periodo de tiempo en el adulto disminuye significativamente la capacidad proliferativa del GD, reduciendo tanto el número de precursores neuronales en proliferación, como el número de unidades proliferativas. Además, el hipotiroidismo afecta gravemente a los neuroblastos inmaduros disminuyendo su número, alterando su distribución y provocando un desarrollo anormal de su árbol dendrítico (Montero 2006).

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO

Su objetivo es garantizar el aporte del micronutriente de acuerdo con las necesidades de cada individuo. Entre los métodos utilizados están la adición del yodo al agua de consumo, utilizando los sistemas de acueducto locales o las fuentes de abasto a nivel de la comunidad y el enriquecimiento y fortificación de los alimentos. Los métodos de elección por su costo/efectividad, mayor cobertura y beneficio son la yodación de la sal de consumo humano y, en segundo lugar, la administración por vía oral o intramuscular de aceites yodados de reabsorción lenta (Rodríguez-Ojea Menéndez 1996).

UNICEF calcula que menos de un 20% de los hogares en el mundo en desarrollo utilizaban sal yodada a comienzos de los años 1990 (UNICEF 2001). Para 2000, el promedio había ascendido a alrededor del 70%. Se trata de un logro considerable, especialmente si se tiene en cuenta que a finales de 1994, 48 países con problemas debidos a los trastornos por carencia de yodo carecían de programas para la yodación de la sal.

En Bolivia en 1976 se crea el Primer Plan Nacional de Alimentación y Nutrición, para 5 años. Entre los objetivos se encuentra el de disminuir la prevalencia de bocio endémico (Bourges 2000). En el campo de las enfermedades por deficiencia de yodo, en 1996 se declara a Bolivia como un país que ha logrado erradicar este problema mayor de salud pública. Se quedó en realizar una amplia tarea de vigilancia y control epidemiológico para mantener estos valores bajos de prevalencia de deficiencia de yodo en el país (Bourges 2000). En encuestas realizadas sobre el perfil nutricional de Bolivia, se obtuvo el siguiente resultado: 29% de la población comprendida entre 6-18 años presenta bocio, ocupando el tercer lugar después de Pando y Beni, seguido por Santa Cruz, según encuesta realizada en 1989, información publicada por la OMS en 1993 (Alurralde 2001).

YODO Y HORMONAS TIROIDEAS EN ANIMALES

La rata, que es el animal modelo de donde se ha extraído la mayor parte de la información, el periodo de gestación es de 21-22 días, y la rata recién nacida posee un grado de maduración equivalente al del feto humano entre el 4º y 5º mes de gestación. Por lo tanto, el desarrollo postnatal en la rata es equivalente aproximadamente al del feto humano de 4-5 meses. La glándula tiroidea fetal se desarrolla en el ser humano a partir del segundo trimestre, mientras que en la rata lo hace a partir del día 17,5-18. Antes de estas fechas, la única hormona que llega al feto es de procedencia materna. En el feto humano, la contribución relativa de hormona de procedencia fetal va aumentando a lo largo de la gestación, pero incluso a término, la contribución de la T4 materna a la T4 del suero del recién nacido es todavía del 30-50% en el humano, y del 17-18% en la rata. La hormona tiroidea de procedencia materna puede ser detectada en el embrión de rata, 3 días después de la implantación uterina, y en el embrión humano se detecta en el líquido celómico. (Bernal 2002).

Los estudios in vitro demuestran que ratas adultas exhiben un aumento en la proliferación de células en el hipocampo, sobreviven y se produce la diferenciación de células gliales en respuesta a hormonas tiroideas. Estos resultados apoyan el rol de las HT de regulación de la neurogénesis en hipocampo de ratas adultas y aumenta la posibilidad de atribuir la contribución de una neurogénesis alterada en los déficits cognitivo y de comportamiento en el adulto con hipotiroidismo.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de Estudio: Experimental, diseño al azar

Animales y condiciones de cría: Se constituyó tres grupos de experimentación, con un total de 18 ratas de la cepa Wistar, hembras, producidas en el Bioterio del Laboratorio de Investigación en Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de la U.A.J.M.S. Ciudad de Tarija. Las ratas fueron mantenidas durante el experimento bajo condiciones estándar de laboratorio, con ciclos luz/oscuridad de 12 horas, temperatura entre 20 y 23° C, disponiendo de comida y agua ad libitum. El cambio de lecho y limpieza de jaulas se realiza cada tres días.

Grupos experimentales y tamaño de la muestra: Grupo control: n = 6 ratas hembras. Grupo tratado con L-T4 (Eutirox Merck): n = 6 ratas hembras. Grupo tratado con Yodo (Lugol 2% Telchi): n = 6 ratas hembras. Cantidad de animales utilizados: 18.

Preparación del tratamiento: El tratamiento fue administrado en los bebederos de agua. La preparación de cada tratamiento se realiza antes de cambiar el agua.

Tratamiento 1: Administración de L-T4. Preparación: se disuelve 1 tableta de Eutirox Merck de 50 µg (que contiene L-T4) en 500 ml de agua. La preparación se realiza en forma diaria.

Tratamiento 2: Administración de Lugol (solución de yodo al 2%). Preparación: se disuelve 1 ml de Lugol (Laboratorios Telchi) al 2% en 499 ml de agua. La preparación se realiza en forma diaria.

A las 24 horas se mide el volumen de agua tratada que queda en las botellas, calculándose el volumen de agua ingerido por las ratas contenidas en una jaula, además del cálculo del volumen de agua ingerido por cada rata.

Administración del tratamiento: El tratamiento fue iniciado a los 24-25 días de edad, se administra en botellas graduadas (bebederos) de 470 ml de capacidad, manteniendo el agua preparada disponible por 24 horas, con el siguiente esquema. Grupo Control: recibió agua potabilizada en los bebederos. Grupo tratado con L-T4: recibió el tratamiento 1. Grupo tratado con Yodo: recibió el tratamiento 2. La duración del experimento fue de 7 meses.

Control peso: Se realizó mensualmente, en una balanza digital, con sensibilidad de 0.01 gr.

Test de conducta: A la conclusión del experimento se aplicó el test Open Field (OFT) para valoración de la actividad locomotriz de la rata. Dispositivo de campo abierto, diseñado y estandarizado para evaluar conducta exploratoria. Cada animal fue situado en el punto central de la superficie de la caja (70 x 70 x 30 cm), dividida en cuadrantes, registrándose la actividad exploratoria durante 5 minutos a través de un sistema de filmación (Sony). A objeto de no interferir en el comportamiento de los animales, entre cada sujeto evaluado se procedió a limpiar cuidadosamente con alcohol al 20% las señales olfatorias de territorialidad (orina y defecación). Se evaluó la complejidad del recorrido, registrándose el tiempo total de exploración en ese recorrido.

Determinación de Tirotropina (TSH) y Tiroxina (T4): Para obtención de muestra se procedió a decapitación de la rata y colecta de 5 ml de sangre, que fue puesta en reposo, una vez coagulada la sangre, se obtuvo el suero. La determinación se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínico de la Facultad de Ciencias de la Salud, con el Test Elisa para TSH y T4 de Calbiotech, en el lector semiautomático STAT FAX 4200 – Marca AWARENSSES. Los resultados se expresan para TSH en IU/ml y para T4 en µl/dl.

RESULTADOS

La administración de yodo y L-T4 en bebederos (botellas graduadas) de 470 ml a los grupos en estudio se realizó

en forma diaria a partir del día 30-34 de edad hasta los 7 meses, que corresponde a la etapa adulta en la rata.

Se administran los tratamientos a los largo de la duración del experimento, observándose un aumento en el volumen de agua tratada que ingieren las ratas (Tabla 1 y Tabla 2).

Tabla 1. Tratamiento 1, Administración de L-T4 disuelta en agua

Consumo promedio	Grupo	Por Rata
Día 1	94 ml	15,6 ml
Día 30	148 ml	24,6 ml
Día 60	171 ml	28,5 ml
Día 90	155 ml	25,8 ml
Día 120	143 ml	23,8 ml
Día 150	155 ml	25,8 ml
Día 180	163 ml	27,1 ml
Día 210	166 ml	27,6 ml
Día 240	187 ml	31,2 ml

Tabla 2. Tratamiento 2, Administración de Yodo

Consumo promedio	Grupo	Por Rata
Día 1	94 ml	15,6 ml
Día 30	148 ml	24,6 ml
Día 60	171 ml	28,5 ml
Día 90	155 ml	25,8 ml
Día 120	143 ml	23,8 ml
Día 150	155 ml	25,8 ml
Día 180	163 ml	27,1 ml
Día 210	166 ml	27,6 ml
Día 240	187 ml	31,2 ml

Una de las medidas para valoración del crecimiento de la rata desde el momento de incluirse en el estudio fue el control de peso, que se realizó en forma mensual. Se expresan los promedios en la Tabla 3. Los resultados encontrados fueron los siguientes:

Tabla 3. Promedio de peso en gramos por mes según grupo de ensayo

Grupos	Grupo Control	Grupo Levotiroxina	Grupo Yodo
Día 1	96,17	102,67	100,00
Día 30	201,50	200,67	198,67
Día 60	228,83	236,50	230,17
Día 90	247,50	263,17	250,67
Día 120	262,83	275,50	264,17
Día 150	271,33	289,83	274,33
Día 180	284,67	303,00	288,50
Día 210	297,17	321,83	298,33

* Efecto del Yodo y HT en el crecimiento de las ratas en experimentación, expresado en el peso corporal en gramos

Se observa un mayor incremento de peso en el grupo tratado con L-T4, mientras que el grupo tratado con yodo tiene igual tendencia que el grupo control (sin tratamiento).

La valoración de la locomoción de la rata se realizó a través del OFT para conducta exploratoria, con los siguientes resultados:

Tabla 4. Tiempo de exploración en segundos por grupo de estudio

N°	Grupo 1 Control	Grupo 2 Levotiroxina	Grupo 3 Yodo
1	19	96	170
2	100	136	229
3	41	139	238
4	156	151	225
5	130	200	247
6	190	240	81
Promedio	106,00	160,33	198,33

Se observa mayor actividad en el grupo de ratas tratadas con Yodo. Sin embargo, según el análisis estadístico no hay diferencias significativas entre los tres grupos, las diferencias encontradas es probable que se deban a un error, la hipótesis de nulidad es verdadera.

Al finalizar el experimento se realizó Test Eliza para TSH y T4. Los resultados se incluyen en la siguiente Tabla.

Tabla 5. Perfil hormonal (TSH y T4) en todos los grupos

Grupo	TSH	TA
Grupo control	0,28	0,67
Grupo Levotiroxina	0,27	0,61
Grupo Yodo	0,26	0,58

La determinación del perfil hormonal indica una mayor concentración sérica de T4 en el grupo control, le sigue el grupo tratado con L-T4, de la misma manera sucede con la TSH sérica. El análisis estadístico indica que hay diferencias significativas, ya que la probabilidad de error es menor del 5%.

Un problema en la ciudad de Tarija es el déficit de yodo en el suelo, debido a que se encuentra en una zona montañosa y el suelo es erosionado, esta situación tiene impacto en la salud pública, ya que sujetos de diferentes edades pueden sufrir el efecto de insuficiente aporte de yodo en la alimentación, en niños y adolescentes el daño cerebral es irreversible, en adultos la pérdida de energía reduce su capacidad laboral; en ambos casos se afecta la calidad de vida, aunque se ha avanzado bastante en la prevención de los desórdenes por déficit de yodo con el uso de la sal yodada, no se toman medidas sistemáticas para el control de mujeres embarazadas, hipotiroidismo congénito y el hipotiroidismo subclínico en adultos.

La producción de ratas de laboratorio en la ciudad de Tarija podría estar afectada por el déficit de yodo, ya que la influencia del ambiente a través del agua que reciben, podría tener su impacto y las ratas producidas en este medio tener una alteración hormonal que invalidaría los resultados de estudios realizados con estos animales. Con esta incertidumbre se realizó el presente trabajo en el que se consideró la administración de agua potabilizada como un factor que conduciría a desarrollar hipotiroidismo en la rata Wistar, realizándose la administración de suplemento de yodo a un grupo en estudio y la administración de L-T4 a otro grupo.

En un estudio anterior realizado en nuestro laboratorio en ratas hembras recién destetadas a las que se administró yodo y L-T4 por 3 semanas, los efectos en el crecimiento activo no mostraron diferencias significativas, que fueron atribuidos al corto tiempo de tratamiento.

En el presente estudio el tratamiento administrado a las ratas por 7 meses simula la concentración de hormonas tiroideas que se tiene a lo largo de la vida y que es necesaria para un funcionamiento normal de todos los órganos y sistemas del cuerpo. Las variaciones en el volumen del tratamiento ingerido producen oscilaciones en la concentración de HT, sin embargo no sería relevante ya que las hormonas tiroideas tienen un periodo de latencia para sus efectos de entre 12 horas a 3 días.

Se encontró diferencias estadísticamente significativas en los resultados de determinación de T4 y TSH en el presente estudio, que muestran que las ratas del grupo control que recibieron agua potabilizada tienen mayor concentración de T4 y un nivel adecuado de TSH, mientras que las tratadas con L-T4 tienen menor concentración de T4 y TSH.

Esto podría significar que al administrar L-T4 se ha producido un feedback negativo en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La adición de T4 incrementó la concentración inicial de T4 en plasma, que actuó inhibiendo la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de Tirotopina, disminuyendo la secreción de TSH y la acción de ésta sobre la glándula tiroides, inhibiendo la producción endógena de T4.

Con respecto al grupo tratado con yodo también se ha encontrado niveles menores de T4 y TSH en relación al grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas y no atribuibles a error, lo que sugiere que al adicionar el yodo al agua para beber de las ratas, se ha aumentado la concentración de yodo sérico. Un incremento en la concentración de yodo en plasma bloquea la producción de HT como mecanismo de compensación. En nuestro caso, no se evidencia el bloqueo mencionado en la literatura revisada, sino una disminución en la síntesis y secreción de HT, dando como

resultado valores inferiores al grupo control y al tratado con L-T4.

Por lo que se concluye que el tratamiento con yodo y L-T4 no era necesario y más bien se ha obtenido un efecto contrario al inhibir el eje hipotálamo-hipófisis, responsable del control de la secreción de HT.

Por otro lado, se ha valorado la actividad exploratoria de la rata en los grupos estudiados, ya que el sistema nervioso ejerce control sobre el sistema muscular y las HT controlan a su vez el nivel de excitabilidad del sistema nervioso. Los resultados indican que no hay diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de valoración de locomoción en las ratas estudiadas, por lo que se plantea que las ratas producidas en la ciudad de Tarija son normotiroideas y no requieren suplemento de yodo en el agua. Este planteamiento estaría respaldado por estudios de yoduria realizados en 1962 (Follis 1966), sus resultados afirman que las cantidades menores de excreción de yodo fueron encontradas en Cochabamba, Magdalena y Sucre, lo que indica que reciben insuficiente cantidad de yodo en sus dietas. Oruro y Potosí fueron identificados como intermedias, mientras que La Paz y Tarija con los niveles más altos de excreción, considerándose con aporte normal de yodo (Follis 1966).

Finalmente podemos indicar que las ratas producidas en Tarija, al ingerir agua potable proveniente del sistema de distribución local, no sufren déficit de yodo, lo que podría significar que el aporte de yodo en el agua es normal en la ciudad de Tarija, no se requiere enriquecer con yodo el agua que se les suministra a las ratas y estarían en condiciones para incluirse en posteriores estudios. Se concluye que la hipótesis alterna del presente estudio es falsa.

BIBLIOGRAFÍA

Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. (2002). Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-8.

Alurralde R. (2001). Perfiles Nutricionales por Países – BOLIVIA. En colaboración con el Servicio de Planificación, Estimación y Evaluación de la Nutrición (ESNA) de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.. Abril 2001 FAO, Roma. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

Bernal J. Patofisiología del déficit de hormona tiroidea durante el desarrollo FETAL. Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM, Arturo Duperier 4, 28029 Madrid Bourges R. H, Bengoa J. M. O'Donnell A. M. (200). Historias de la Nutrición en América Latina. Publicación SLAN # 1. Sociedad Latinoamericana de Nutrición.

Curell Aguilá N. (2013). Hipotiroidismo en Adolescentes. *ADOLESCERE · Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia · Volumen XXII · Ene/Feb 2013 · N° 1. Pediatra. Unitat d'Adoloscents. Institut Universitari Dexeus- Barcelona.*

De Luis D. A., Aller R, Izaola O. (2005). Problemática de la Deficiencia de Yodo Durante la Gestación. *Anales de Medicina Interna (Madrid) Vol. 22, N.º 9, pp. 445-448, Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*

De Santiago J, Pastor I, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. (1999). Thyroid Function in Pregnant Women from an Area With Mild (grade I) iodine deficiency. *J Endocrinol Inv* 1999; 22 (Supl. 6): 68.

Delong, G.,R. (1984) The Effect of Iodine Deficiency on Neuromuscular Development. *IDD Newsletter* 6(3):1-9.
Desouza, L.,A, Ladiwala, U., Daniel, S.,M. Agashe, S., Vaidya, R.,A y Vaidya, V.,A. (2005) Thyroid Hormone Regulates Hippocampal Neurogenesis in the Adult Rat Brain. *Mol Cell Neurosci.* Jul. 29(3):414-26

Esteva, E. (2010). Trastornos Tiroideos. Tratamiento. *Revista Ámbito Farmacéutico Educación Sanitaria. Vol 29 NÚM 6 Noviembre-Diciembre.*

Follis, R., H., Jr. (1966). Distribución Geográfica de la Deficiencia de Yodo en América Latina. Primero de una Serie de Artículos Basados en Documentos de Trabajo presentados en el Seminario sobre Yodación de la Sal para Prevención del Bocio Endémico, realizado en Salta, Argentina, del 21 al 26 de junio de 1965 (véase págs. 74-75). *Boletín de la oficina Sanitaria Panamericana - Enero 1966.*

Gibert, A., A., Vicens-Calvet E, Carrascosa L., A. Bargada, E., M. y Potau, V., N. (2010). Crecimiento y Maduración de los Pacientes con Hipotiroidismo Congénito Detectados por el Programa de Cribado Neonatal en Cataluña (1986–1997). *Med Clin (Barc).* 2010; 134(7):287–295

Herrera, P., J.,L. (2008). Hipotiroidismo. *Medicine.* 2008;10(14):922-9. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Inozemtseva, O. y Camberos, N. (2011). El Papel de las Hormonas en la Maduración del Sistema Nervioso Central y en el Desarrollo Cognitivo y Conductual. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, Abril 2011, Vol.11, N°1, pp. 173-191 173 ISSN: 01248-1265. Instituto de Neurociencias – CUCBA, Departamento de Estudios en Educación, CUCSH, Universidad de*

Guadalajara. Guadalajara, México.

Mayayo, D., E. (2011). Hipotiroidismo y Bocio. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2011. ISSN 2171-8172 Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:150-65. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Montero, P., A. (2006). Modulación de la Neurogénesis y de la Conducta por Hormonas Tiroideas en Ratas Adultas: 126. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Bioquímica.

Morreale de Escobar G., Obregón, M.,J. Escobar del Rey F. (2000). Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism, or to Maternal Hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab 85:3975-3987

Muela, M., J., A. García, L., A., Torres, B., R., Santiago F., P, y Soriguer, E., F. (2008). Efectos de la Deficiencia de Yodo sobre Variables Intelectuales en una Población Infantil. Psicothema 2008. Vol. 20, nº 2, pp. 279-284 ISSN 0214 - 9915 CODEN PSOTEG.

Navarro, D., D. (2004). Epidemiología de las Enfermedades del Tiroides en Cuba. Rev. Cubana Endocrinol 2004:15(1). Investigadora Titular. Profesora Auxiliar.

Ramírez, O., O. E. (2009). Hallazgos Ecográficos de la Glándula Tiroides y Hormonas Tiroideas en escolares y Adolescentes con Sospecha Clínica de Patología Tiroidea referidos a la Unidad de Ultrasonido del Servicio

de Radiología "Dr. Theoscar Sanoja". Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda". Barquisimeto.

Rodríguez, A., M.,D, Rodríguez, S., A., Pose, C., A.,F. y Rodríguez, A., J. (2002). Tratamiento del Hipotiroidismo. Anales Españoles de Pediatría. VOL. 56, Suplemento 4, (An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 53-61). Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

Rodríguez-Ojea, M., A. (1966). Deficiencia de Yodo y sus Implicaciones para la Salud del Hombre. Revista Cubana Aliment Nutr 1996; 10(2) Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Terry, B. (2008). Naturaleza, Severidad y Situación actual de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología versión On-line ISSN 1561-3003. Rev Cubana Hig Epidemiol v.46 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-sep. 2008. Especialista en Higiene y Epidemiología, Maestra en Ciencias en Salud Ambiental, Profesora Auxiliar, Investigadora Auxiliar, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, La Habana, Cuba.

Towery T. B. (1953). Fisiología del Yodo. 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. Publicado en inglés en el Bulletin of the World Health Organization, Vol. 9, No. 2,1953, p. 17