



UT III SESIÓN 5

Efecto de hormonas tiroideas y hormonas esteroideas

Propósito general

El alumno comprenderá los mecanismos y los efectos de las hormonas tiroideas y hormonas esteroideas

Propósito específico:

El alumno explicará las diferencias entre los diversos tipos de hormonas.

El alumno explicará los mecanismos de acción de las hormonas tiroideas y esteroideas.

El alumno generará hipótesis del metabolismo tras la intervención farmacológica en modelos virtuales con diferentes condiciones metabólicas

El alumno describirá los efectos de la presencia o ausencia de las hormonas esteroideas. .

Resultados del aprendizaje:

El alumno comprende las diferencias entre los tipos de hormonas

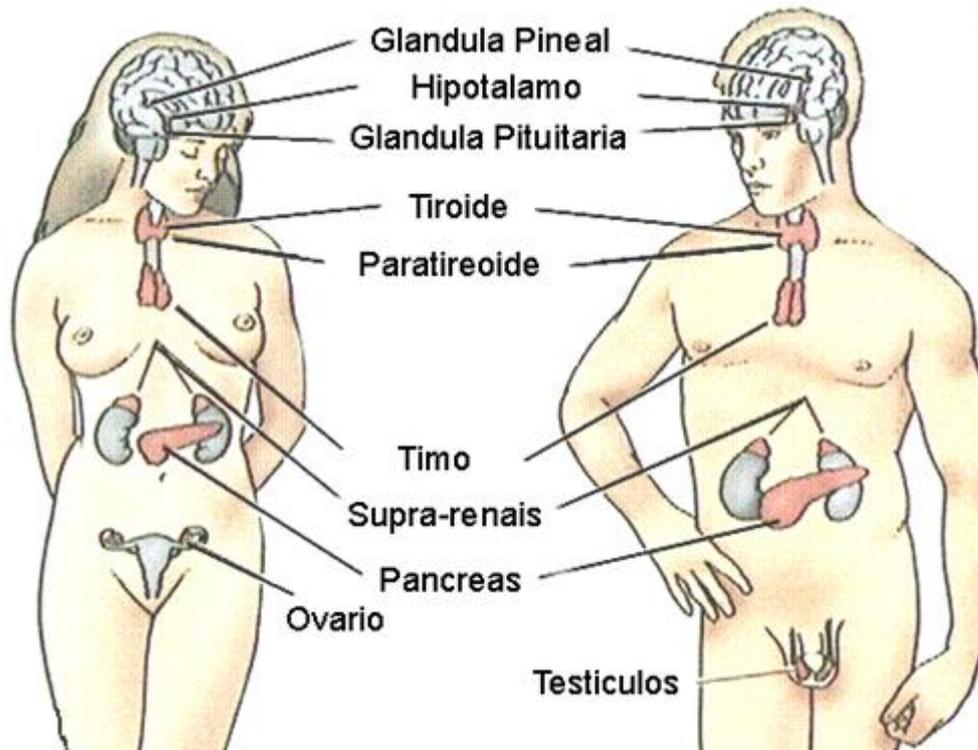
El alumno comprende y explica los mecanismos de acción de las hormonas tiroideas y esteroideas mediante la simulación de modelos biológicos virtuales.

Diagnóstico previo:

1. ¿Cómo se producen las hormonas?
- 2- ¿Dónde se localizan los receptores de hormonas?
- 3.- ¿Cuáles son los mecanismos de acción conocidos de las hormonas?
- 4.- ¿Cuáles son los sistemas de retroalimentación hormonal?
- 5.- ¿Cuáles son los efectos sistémicos de las hormonas?
- 6.- ¿Cómo funciona una cámara metabólica?

Introducción:

El término hormonas deriva del griego “hormaein” que significa excitar o provocar. Las hormonas son sustancias secretadas por glándulas especializadas que regulan una función o actividad de un tejido determinado.



Las hormonas se pueden agrupar de acuerdo a su estructura química, ya que en muchos casos hormonas similares en su estructura química ocupan mecanismos similares. Los 3 grupos clásicos de las hormonas son:

- Hormonas derivadas de aminoácidos.
- Hormonas derivadas de polipéptidos. (Peptídicas)
- Hormonas derivadas de colesterol. (Esteroides)

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas regulan la tasa basal a la que ocurre la fosforilación oxidativa de las células, como resultado, establecen las tasas basales de producción de calor corporal y de consumo de oxígeno por el cuerpo, la llamada acción termogénica de las hormonas tiroideas. La cantidad de hormonas tiroideas en sangre debe estar dentro de límites normales para que el metabolismo basal funcione a la velocidad necesaria para el aprovechamiento equilibrado de la energía. El hecho de que las hormonas tiroideas modifiquen la cantidad de oxígeno



consumido por el cuerpo se ha usado en la clínica para valorar el estado de la función tiroidea. La cantidad de oxígeno consumida por el cuerpo bajo condiciones de reposo se denomina índice metabólico basal y supone una función tiroidea normal. En el sistema nervioso central las hormonas tiroideas participan en la diferenciación y maduración de dicho sistema, su ausencia condiciona un retraso en el adecuado desarrollo psicomotriz. Las hormonas tiroideas participan importantemente en la regulación del control del crecimiento corporal promoviendo la expresión del gen de la hormona de crecimiento. En tejidos como músculo esquelético, corazón, e hígado las hormonas tiroideas tienen efectos directos sobre la síntesis de proteínas estructurales y enzimáticas. Estas acciones se llevan a cabo a través de receptores para hormonas tiroideas que están unidos a elementos de respuesta de hormonas tiroideas en el ADN. La unión de las hormonas tiroideas a su receptor forma un complejo llamado receptor de retinoide X, algunos de los resultados de esta unión son la activación de la transcripción, el incremento o la disminución en la producción de ARNm.

La Glándula tiroidea está constituida por dos lóbulos, dichos lóbulos están constituidos por folículos, los cuales se encuentran revestidos por una capa de células epiteliales, dentro del folículo se encuentra una sustancia proteica llamada coloide que está compuesta principalmente por tiroglobulina. El folículo tiroideo produce y secreta dos hormonas tiroideas T3 y T4, estas hormonas tienen como esqueleto dos moléculas de tirosina, los cuales están unidos por un enlace éter. La T4 tiene cuatro átomos de yodo y T3 tiene tres átomos de yodo, por eso se utilizan esas abreviaturas. Las hormonas tiroideas no se secretan de esta forma normalmente, estas hormonas son producto de la escisión de tiroglobulina por medio de enzimas lisosómicas. Una vez secretadas las hormonas tiroideas al torrente sanguíneo se unen a la globulina unidora de tiroxina principalmente, aunque una pequeña cantidad de hormonas tiroideas se une a transtiretina o a la albúmina. Al estar unidas las hormonas tiroideas a estas proteínas están protegidas de la inactivación metabólica y excreción renal, por consiguiente la sobrevivencia de la T4 es de aproximadamente 7 días, mientras que la T3 tiene vida media de 1 día aproximadamente.

Para la utilización de las hormonas tiroideas es necesario que la T4 se transforme en T3 que es la forma activa de estas hormonas, la proteína encargada de este proceso es la desyodasa tipo 1 que se encuentra principalmente en hígado, riñones y la propia glándula tiroidea y tipo 2 localizada en el músculo esquelético, sistema nervioso central, hipófisis y placenta, de esta manera las hormonas tiroideas reaccionan en receptores de hormonas tiroideas en las células objetivo. Existe una desyodasa tipo 3 que se encarga de las reacciones de degradación de las hormonas tiroideas. Cuando la concentración de T4 y T3 libres disminuye en la sangre, la hipófisis es estimulada para secretar TSH dando como resultado una mayor unión de TSH a sus receptores en las células foliculares, esta unión da como resultado la captación de yodo por las células foliculares, la yodación de las moléculas de tirosina en el precursor de tiroglobulina y en el acoplamiento de las tirosinas yodadas para formar yodotironinas. Por otro lado la TSH al promover la síntesis de proteínas en las células parafoliculares tiroideas mantiene su tamaño y su integridad estructural. Una disminución como la hecha por una hipofisectomía produce la



atrofia de la glándula, en contraste una exposición prolongada a TSH produce una hipertrofia de la glándula, generando bocio.

HORMONAS ESTEROIDEAS

Las hormonas esteroideas son aquellas que provienen del colesterol, dos de los órganos que se encargan principalmente de su producción son la adrenal y las gónadas. La glándula suprarrenal está constituida por dos regiones una corteza proveniente del mesodermo y una médula que proviene del ectodermo neural. A su vez la corteza se encuentra dividida histológicamente en 3 zonas de la más externa a la más interna podemos mencionar:

1. Zona glomerular donde se produce principalmente el mineral corticoide aldosterona.
2. Zona fasciculada que es la zona más gruesa de la corteza
3. Zona reticular que en conjunto con la zona fascicular se encargan de la producción de glucocorticoides como el cortisol y corticosterona.

Todas las zonas de la corteza producen dehidroepiandrosterona

La mayoría del colesterol que se utiliza para la síntesis de estas hormonas proviene de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La conversión de colesterol en las hormonas esteroideas finales depende de la participación de diversas enzimas para dar como resultado final la dehidroepiandrosterona, androstenediona, cortisol, corticosterona y aldosterona. Las hormonas esteroideas no se almacenan dentro de las células de la glándula suprarrenal, sino que su producción, por consiguiente su liberación deriva del estímulo de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a las células de la glándula. Una vez que se han liberado las hormonas esteroideas se unen a la globulina de unión de corticoides y a la albúmina. Las hormonas que quedan en su forma libre son las que tienen efecto biológico.

En las gónadas femeninas se produce otra hormona esteroidea de gran importancia, el estradiol. Su producción se estimula por la hormona luteinizante al estimular a la célula de la teca, igual que las otras hormonas esteroideas, la formación de los estrógenos se lleva a cabo en la mitocondria, formando como primer precursor a la pregnenolona. Para la producción de estradiol se requiere de la participación de las células de la teca y de la granulosa. Las células de la teca convierten la pregnenolona en algunos productos finales como la testosterona y androstendiona, las cuales son transformadas por la aromataasa, enzima que se encuentra en la célula de la granulosa y que es estimulada por la hormona folículo estimulante (FSH). El estradiol es de suma importancia en diversos procesos del ciclo menstrual como en la fase proliferativa del endometrio, además de mantener el sistema de conductos del sistema reproductor femenino, la persistencia de los cilios del epitelio, la movilidad de los oviductos para la adecuada movilización de los espermatozoides para llevar a cabo una fecundación. Asimismo, el estímulo que ejerce el estradiol sobre órganos como el útero, son importantes en



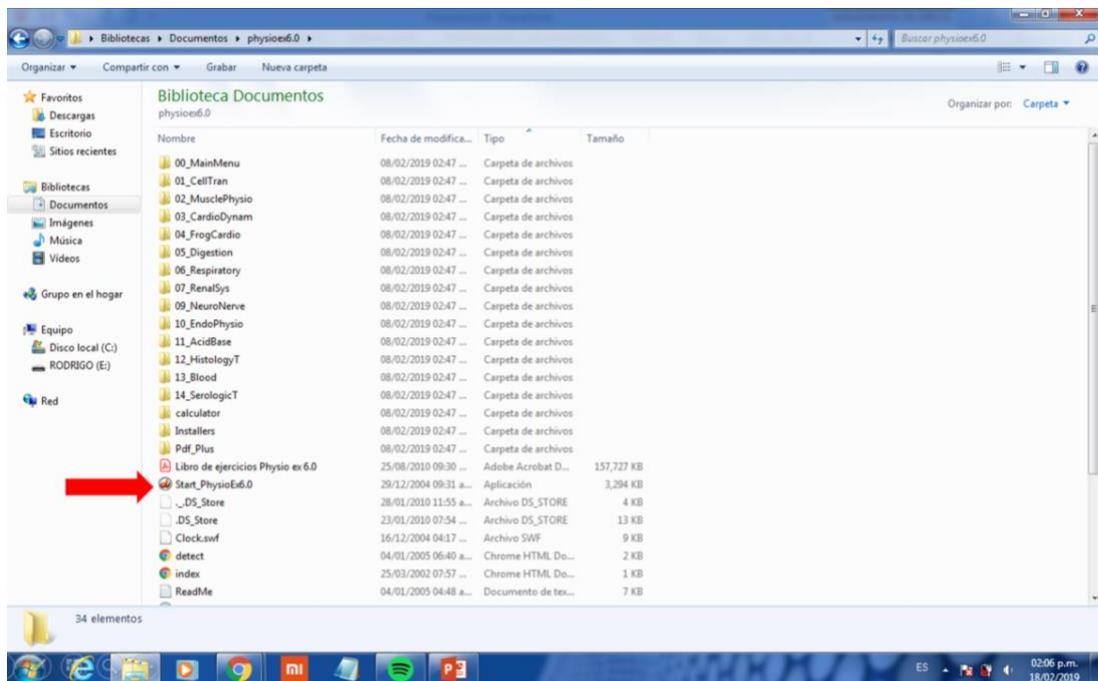
su mantenimiento y su trofismo, de manera que una ooforectomía influye en el tamaño y el trofismo del útero.

Material:

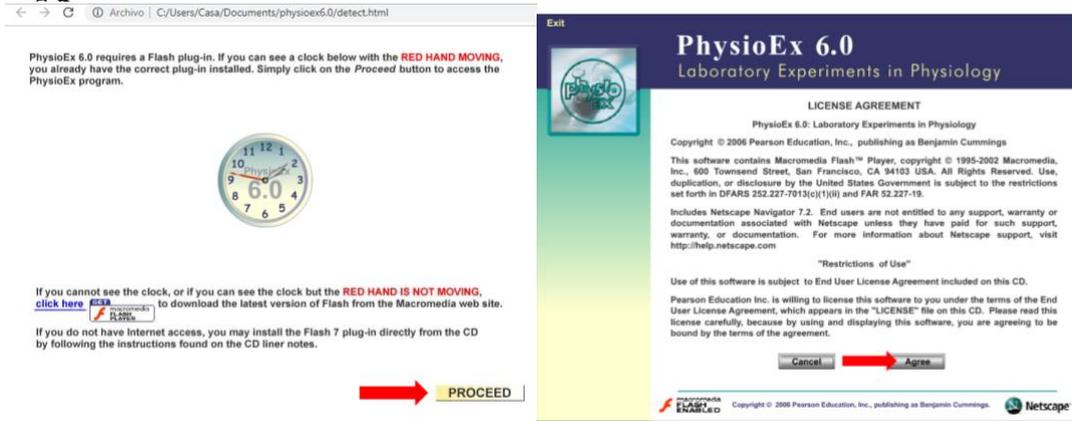
Computadora con programa de laboratorio PhysioEx 6.0
Tabla de comparación de datos (Anexo 1.)

Método:

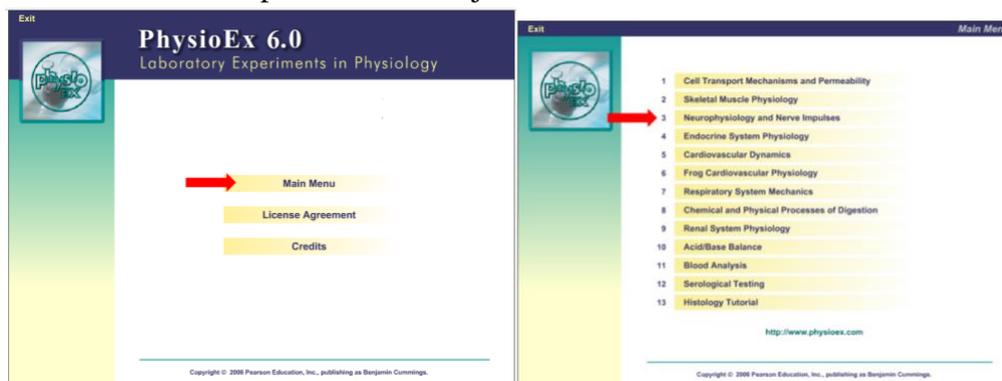
1.- Se abre la pantalla principal del sistema que está instalado en las computadoras del laboratorio.



2- Se acepta que se inicie el programa y la licencia

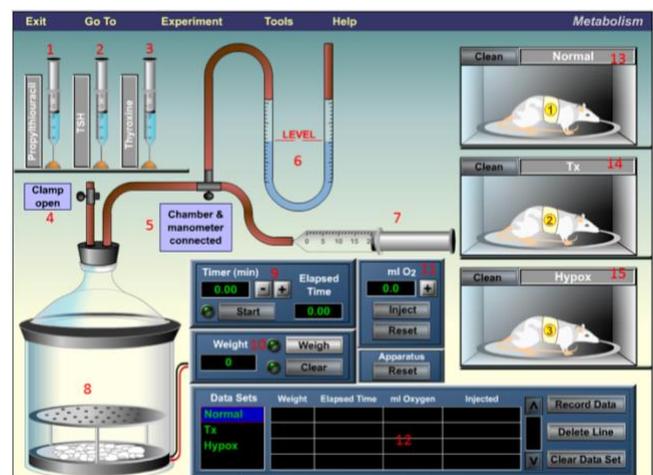


3.- Se selecciona la pantalla de trabajo de sistema endocrino.



4.- A continuación aparecerá la siguiente pantalla. (Los números en rojo solo son puestos de manera didáctica)

1.	Fármaco: Propiltiouracilo.
2.	Fármaco: TSH (hormona estimulante de la tiroides).
3.	Fármaco: Tiroxina.
4.	Abrazadera para abrir o cerrar el sistema.
5.	Conector en forma de T.
6.	Manómetro.
7.	Jeringa llena de aire.
8.	Cámara de experimentación, con báscula.
9.	Timer.
10.	Báscula.
11.	Medidor de oxígeno inyectado por la jeringa (7)
12.	Tabla de registro
13.	Sujeto normal (Sin alguna intervención)





14.	Sujeto tiroidectomizado.
15.	Sujeto hipofisectomizado.

Actividad 1. Determinar el efecto de las hormonas tiroideas en el metabolismo basal

Antes de llevar a cabo dichas determinaciones, el alumno deberá plantear una hipótesis acerca de cómo cambiará el metabolismo basal de cada sujeto tras la administración de los fármacos/hormonas (Propiltiouracilo, TSH y Tiroxina) y deberá anotar sus hipótesis en la tabla anexo 1

- Con el cursor del ratón, arrastre al sujeto normal (13) hasta la cámara metabólica de experimentación (8), una vez ahí suelte al sujeto.
- Abra la abrazadera (4) que está en la parte superior izquierda de la cámara metabólica (8) permitiendo la salida del aire.
- Asegúrese que el indicador que está junto al conector en forma de T está conectado entre la cámara y el manómetro (chamber & manometer connected)
- Pulse el botón pesar (weigh) en la báscula (10), y registre este valor en el apartado de peso en la sección del metabolismo basal. (Tabla anexo 1).
- Pulse el botón (+) del temporizador (9) hasta que el indicador señale 1.00
- Pulse sobre la abrazadera (4) para cerrar el sistema. Esto evita que entre aire del exterior y asegura que el único oxígeno que está respirando el sujeto es el contenido dentro de la cámara.
- Inicie el módulo del temporizador (9). Podrá ver el tiempo transcurrido (Elapsed time) que aparece en el indicador.
- Observe que ocurre en el nivel del agua en el manómetro (6). Al finalizar el periodo de 1 minuto el temporizador se detendrá automáticamente
- Aparecerá un cuadro de diálogo que indica que puede conectar el manómetro a la jeringa (Manometer and syringe connectec)
- Pulse sobre la llave de la abrazadera (4) para abrirla de forma que el sujeto pueda respirar de nuevo el aire exterior
- Agregue ml O₂ en el medidor de oxígeno (11) con el botón (+) hasta que lea 1.0.
- Pulse inyectar (Inject) (7) y observe qué ocurre con los niveles de agua en el manómetro. (6)



- m) Continuó agregando ml de O₂ con el botón (+) hasta que el nivel del agua se iguale en los dos brazos del manómetro (6).

La cantidad de O₂ que registre es el equivalente a la cantidad de oxígeno que ha utilizado el sujeto durante el minuto que ha permanecido en la cámara de experimentación. **Anote esta medida en el apartado de la tabla anexo 1.**

- n) Determine el consumo de oxígeno por hora para el sujeto con la siguiente fórmula:

$$\frac{ml\ O_2\ consumida \times 60\ minutos}{1\ minuto \times hora} = ml\ O_2/hr$$

Anote este dato en el apartado ml O₂ utilizados por hora de la tabla anexo 1

- o) Ahora que ha calculado la cantidad de oxígeno utilizado por hora, determine el metabolismo basal por kilo de peso corporal utilizando la siguiente fórmula.

$$\text{Metabolismo basal} = \frac{mlO_2/hora}{Peso (kg)} = \text{_____} ml\ de\ O_2/Kg/hr.$$

Anote este dato en el apartado de Tasa metabólica basal en la tabla anexo 1

- p) Pulse guardar datos (Record data) (12)
q) Pulse sobre el sujeto y arrastrarlo al lugar de donde le tomó.
r) Pulse sobre el botón reiniciar (reset) del módulo denominado Aparato
s) Ahora repite los pasos desde la A a la R para los sujetos con tiroidectomía (TX) (14) e hipofisectomizados (Hypox) (15). Anota los resultados en la sección metabolismo basal de la tabla anexo 1 bajo las columnas correspondientes de cada sujeto.

6.- El alumno llevará a cabo las siguientes actividades

- Determinar la tasa metabólica basal tras haber inyectado tiroxina.
- Determinar la tasa metabólica basal tras haber inyectado TSH
- Determinar la tasa metabólica basal tras haber inyectado Propiltiouracilo

Para administrar el fármaco sobre algún sujeto, sólo debe de tomar alguna de las jeringas que se encuentran en la parte superior izquierda de la pantalla y arrastrarla sobre el sujeto, una vez que se suelte la jeringa, en automático se administra el fármaco y repetir los pasó del punto 5, anotando sus resultados en la tabla anexo 1

Nota: una vez que se haya realizado el inciso s) del punto 5, se debe presionar crear en la casilla que contiene el sujeto.

Actividad 2: Efecto de los estrógenos sobre el útero.



Durante esta actividad se recreará un experimento endocrino clásico donde el objetivo principal es determinar cómo las hormonas (En este caso los estrógenos) afectan ciertos tejidos, como el útero.

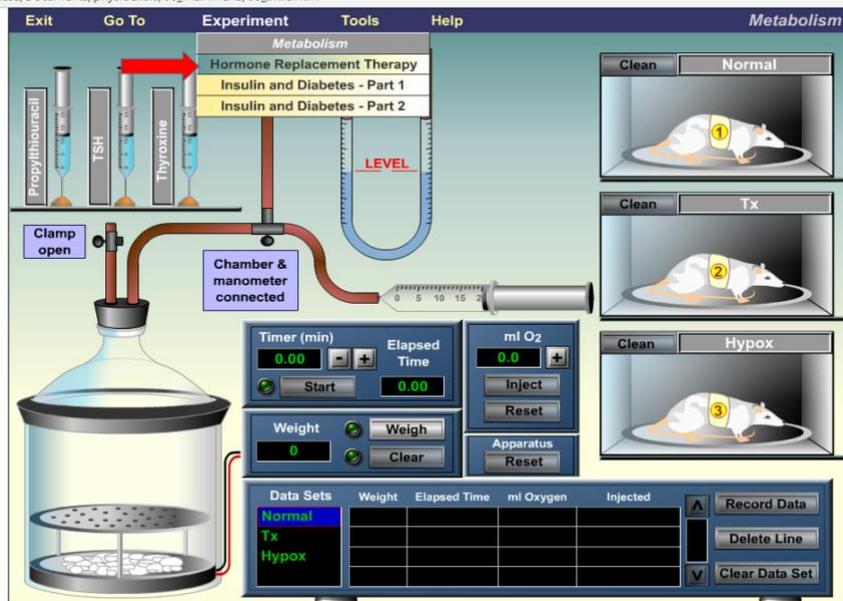
En este simulador están dos sujetos de experimentación hembras las cuales han sido ooforectomizadas y por lo tanto no cuentan con algún mecanismo para producir estrógenos. De tal manera que tendrás dos sujetos, una que se denominará “Control” quien no recibirá terapia de sustitución hormonal, y otra que recibe diariamente estrógenos como terapia de sustitución a la cual llamaremos “Experimental”

El experimento durará 7 días en el simulador, tiempo durante el cual cada sujeto recibirá 7 inyecciones de la sustancia que le fue asignada; solución salina para el sujeto control y estrógenos para el sujeto experimental. **Es importante hacer la anotación que en condiciones normales, realizar este experimento hubiera requerido que la menos un mes antes de la realización del mismo se hubieran llevado a cabo la ooforectomía**

Es importante realizar esta práctica ya que cada sujeto desaparecerá de la pantalla una vez que se le haya extraído el útero, y no podrá ser devuelta a menos que reinicies el experimento

Esto reproduce exactamente la situación que se encontraría si se trabajase con animales vivos, donde una vez que se les extrae el útero, son sacrificados.

1.- Siguiendo los mismos pasos del 1 al 3 de la práctica anterior, abre el programa PhysioEx y cambia al programa de terapia de sustitución hormonal como se muestra en la pantalla.



Se explicarán los elementos con los que cuenta el simulador. Para que la realización de la práctica se lleve a cabo con mayor facilidad.

1	Jeringa
2	Solución salina
3	Estrógenos
4	Papel protector
5	Reloj y control de tiempo
6	Báscula
7	Sujeto control
8	Sujeto experimental
9	Tabla de registro.



2. Pulsa sobre la jeringa (1), arrástrala a la botella de solución salina (2) y suelta el botón. La jeringa (1) se llenará automáticamente con 1 ml de solución.
3. Arrastra la jeringa (1) hasta el sujeto control (7) y suéltala arriba de ella, esto simulara como si lo hubiese inyectado intraperitonealmente. La jeringa (1) se vaciará automáticamente
4. Una vez utilizada la jeringa (1) pulse limpiar (Clean) para limpiarla de todo residuo.
5. Arrástrala jeringa (1) hasta el sujeto experimental y suéltala arriba de ella, la jeringa se vaciará automáticamente.



6. De nueva cuenta pulsa limpiar (clean) para limpiar la jeringa (1) de cualquier residuo.
7. Presiona sobre el reloj que está sobre el indicador de días transcurridos, notará que las manecillas del reloj (5) dan dos vueltas completas, indicando que han transcurrido 24 horas.
8. Repite los pasos 2 al 7 hasta que cada sujeto haya recibido un total de 7 inyecciones en el transcurso de 7 días; 1 inyección por día. Se podrá dar cuenta del número de inyecciones administradas que ha recibido el sujeto por el indicador (# of injections). Ambos sujetos deben recibir 7 inyecciones de la sustancia correspondiente.
9. Presiona sobre la caja de papel (Weighing paper) (4), aparecerá un trozo pequeño de papel que deberá arrastrar hasta colocarlo sobre la báscula (6) y soltarlo.
10. Automáticamente la báscula (6) dará el peso del papel, presione el botón de Tara (tare) para ajustar la escala a cero (0.00gr), tarando el peso del papel.
11. El siguiente paso es extraer los úteros, (**En una situación real esto implicaría una cirugía**) Aquí únicamente se presionara el botón eliminar útero (remove uterus) que hay en cada jaula. Los sujetos desaparecerán y aparecerá un útero en cada jaula
12. Arrastra el útero del sujeto control hasta la báscula (6), soltándolo sobre el papel para pesar. Y presiona el botón Peso (weigh) para obtener el peso anotando tus resultados
13. Pulsa guardar datos (Record data)
14. Pulsa el botón limpiar (clean) de la balanza para desechar el papel de pesar y el útero que ya fueron utilizados.
- 15 Repite los pasos 9 y 10, después arrastra el útero del sujeto experimental hasta la balanza y presione el botón pesar para obtener el peso, anotando tus resultados.
16. Pulsa guardar datos (Record data)
- 17 Pulsa el botón limpiar (clean) de la balanza para desechar el papel de pesar y el útero que ya fueron utilizados.
18. Pulsa sobre la pestaña Herramientas (tools) y después Imprimir datos () Print dará para imprimir los resultados.

Resultados

Contesta las siguientes preguntas:

Actividad 1

- a.- ¿Qué diferencias existieron en los metabolismos basales de los tres sujetos?
- b.- Explica la razón por la cual existieron diferencias en los metabolismos basales de los sujetos. ¿Cuál es el efecto que de la tiroidectomía y la hipofisectomía?
- c.- En el sujeto tiroidectomizado ¿Que hormona no se encontraría en su sangre?
- d.- ¿Cuál sería el efecto sistémico de la falta de la hormona de la pregunta 3?
- e.- ¿Cuáles fueron los cambios en el metabolismo basal de los sujetos al administrarles tiroxina?
- f.- ¿Cuál fue el cambio en el metabolismo basal de los sujetos al inyectarles TSH?
- g.- ¿Cuál fue el cambio en el metabolismo basal de los sujetos al inyectarles Propiltiouracilo?

Actividad 2





- A.- ¿Cómo varía el peso del útero del sujeto control, con respecto al perteneciente del sujeto experimental?
- B.- ¿Que se puede concluir acerca de la administración de estrógenos en el sujeto experimental?
- C.- ¿Cuál hubiera sido el efecto en el sujeto experimental si se hubiera administrado testosterona en lugar de estrógeno?

Entregar un reporte de la práctica donde se discuta si los resultados confirman o rechazan la hipótesis planteada.

Referencias:

- Rhoades & Bell. Fisiología Médica. Fundamentos de Medicina Clínica. 5a Edición. Wolters Kluwer-Lippincott William & Wilkins. 2018.
- Guyton & Hall. Tratado De Fisiología Médica. 13^a Edición. España: Elsevier, 2016
- Williams. Tratado de Endocrinología. Melmed, Polonsky, Larsen, Kronenberg. 13^a Edición. Elsevier. 2017
- Singh, B.K.; Sinha, R.A.; Yen, P.M. Novel Transcriptional Mechanisms for Regulating Metabolism by Thyroid Hormone. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 3284.

TABLA ANEXO 1

Datos del sujeto	Sujeto normal	Sujeto tiroidectomizado (TX)	Sujeto hipofisectomizado (Hypox)
Peso	_____ gramos	_____ gramos	_____ gramos
ml O2 utilizados en 1 minuto	_____ ml	_____ ml	_____ ml
ml O2 utilizados por hora	_____ ml	_____ ml	_____ ml
Metabolismo basal	_____ mlO2/kg/h	_____ mlO2/kg/h	_____ mlO2/kg/h
Hipótesis			
CON TIROXINA			
Peso	_____ gramos	_____ gramos	_____ gramos
ml O2 utilizados en 1 minuto	_____ ml	_____ ml	_____ ml
ml O2 utilizados por hora	_____ ml	_____ ml	_____ ml
Metabolismo basal	_____ mlO2/kg/h	_____ mlO2/kg/h	_____ mlO2/kg/h
Hipótesis			
CON TSH			
Peso	_____ gramos	_____ gramos	_____ gramos
ml O2 utilizados en 1 minuto	_____ ml	_____ ml	_____ ml
ml O2 utilizados por hora	_____ ml	_____ ml	_____ ml
Metabolismo basal	_____ mlO2/kg/h	_____ mlO2/kg/h	_____ mlO2/kg/h
Hipótesis			

TABLA ANEXO 1

CON PROPILTIRACILO			
Peso	_____ gramos	_____ gramos	_____ gramos
ml O2 utilizados en 1 minuto	_____ ml	_____ ml	_____ ml
ml O2 utilizados por hora	_____ ml	_____ ml	_____ ml
Metabolismo basal	_____ mIO2/kg/h	_____ mIO2/kg/h	_____ mIO2/kg/h
Hipótesis			