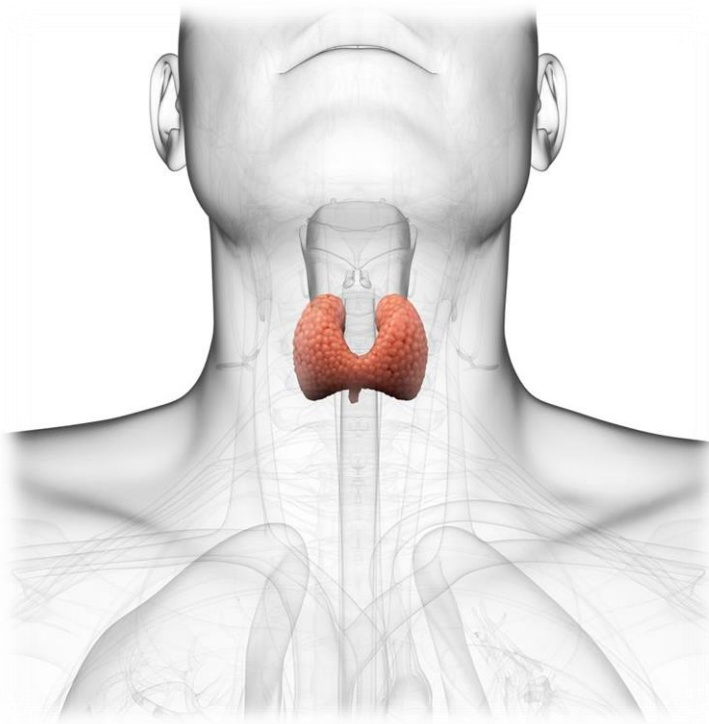


TIROXINA, SU HISTORIA

Cuando el bocio crece, el cuerpo enmagrece



Friburgo es una bella ciudad alemana ubicada en el Lander de *Baden-Wurtemberg*, próxima a la Selva Negra. Las aguas de la región son muy pobres en yodo. El bocio era endémico en esta región; también en otras muchas regiones montañosas del mundo, alejadas de la costa.

El [bocio](#) es una notable inflamación de la glándula tiroides situada en la región submandibular que, en casos extremos, llega a deformar el cuello.

La palabra bocio aparece en el Diccionario de la Real Academia Española por primera vez en el año

1869, si bien hasta la edición de 1925 el término no se define correctamente.

Las primeras referencias al bocio en España se deben al judío *Isaac Caro*, en el Toledo de 1445. Para referirse al bocio usa el término hebreo “zephek” que se traduce por «buche de pájaro».

Varios siglos más tarde, en 1725, Gaspar Casal describe casos de bocios muy prominentes en los valles astures («Historia natural y médica del Principado de Asturias»).

Aun cuando hay escasas referencias, el cretinismo asociado al bocio existió en Hispania desde la época romana. En la Hispania romana, el bocio recibía diversas denominaciones: “bronchocele”, “escrófula” y “hernia gutturis”.

Aun cuando *Paracelso* (médico romano del siglo I) ya relacionaba bocio (“hernia gutturis”) y cretinismo, estas observaciones quedaron relegadas hasta el siglo XIX cuando se cae en la cuenta que bocio y cretinismo suelen aparecer juntas, no solo en determinadas áreas geográficas, sino en una misma familia. No todos los afectados de bocio eran cretinos, pero la mayoría de los cretinos desarrollaban un bocio evidente. Las características del cretinismo son: aspecto caquético, raquitismo y escrófula (infección de los ganglios linfáticos del cuello), *acondroplasia*, cabeza voluminosa (en relación al resto del cuerpo), exoftalmia, pómulos prominente, y una fisonomía estúpida y *bociosa* (según descripción de la Comisión francesa para el estudio de la endemia de bocio, realizada durante el decenio 1864-1874).

La verdadera función de la glándula tiroides comenzó a pergeñarse en la última década del siglo XIX

Eugen Baumann, profesor en la universidad de Friburgo se interesó por esta patología. Para llevar a cabo sus estudios contó con la ayuda de *Friedrich Bayer*, quien fundó el laboratorio homónimo. Para sus investigaciones dispuso de más de mil glándulas tiroides de ovejas. Manipulando estas glándulas (hirviéndolas con ácido sulfúrico diluido) obtuvo un precipitado (un extracto crudo de glándula tiroides). Su primera observación analítica fue que el extracto crudo tenía un contenido en yodo de aproximadamente 2,9%. De dicha observación infirió acertadamente que existía una relación entre el contenido de yodo y la potencia de los preparados.

Comenzó una ardua tarea para conseguir extractos con mayor contenido de yodo. Y así, en 1896 obtuvo un extracto con un contenido de yodo del 10%. Cuando administró este extracto a personas con bocio, los efectos observados remedaban los vistos cuando se administraban extractos de la glándula tiroides pulverizada, sin procesar. *Baumann* creyó haber obtenido el verdadero «principio activo» de la glándula tiroides, denominándolo *yodotropina*, que comercializó muy poco tiempo después con el nombre registrado de *Thyroidin*®.

El esfuerzo por conseguir extractos con una pureza superior continuó durante los años siguientes.

Paul Kraske, quien colaboraba asiduamente con *Eugen Baumann*, había tomado conciencia de la estrecha vinculación del yodo y el bocio tras estudiar los experimentos que se habían llevado a cabo en Ginebra hacia 1820. En ellos se usaban esponjas de mar para combatir el bocio, una práctica que se remontaba a la Edad Media. El médico árabe Avicena, alrededor del año 1000 recomendaba en su *Canon Medicinae* el empleo de esponjas marinas.



Richard Russel, quien vivió los primeros 71 años del siglo XVIII usaba el alga marina *Fucus vesiculosus* (véase fotografía) para tratar el bocio. *Proust* empleaba el yodo con idéntica finalidad. Finalmente, *Andrew Fyfe*, en 1819, descubrió que el yodo está presente en el alga *Fucus vesiculosus* (prácticamente en todas las algas).

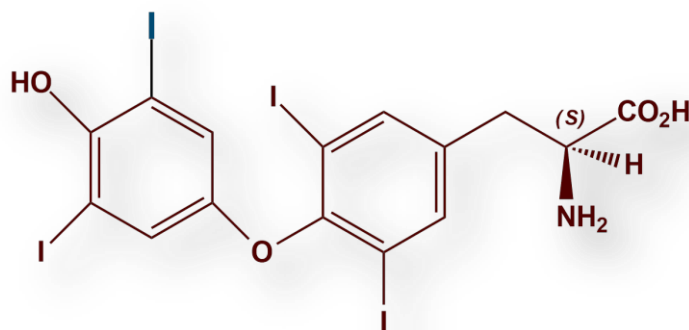
El 25 de julio de 1820, *Coindet* pronunció una conferencia en Ginebra ante la Sociedad Suiza de Ciencias Naturales en la que recomendaba el empleo de preparaciones yódicas para tratar el bocio. Advertía, no obstante, de los efectos adversos de tal proceder: caquexia y alteraciones

cardíacas, debidas a la aleatoriedad de los preparados utilizados.

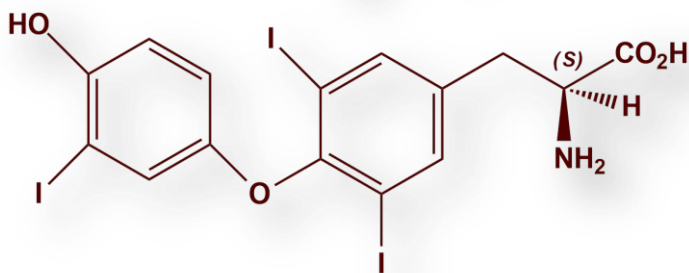
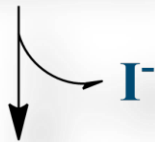
Boussingault ya propuso en 1833 el uso de sal yodada para prevenir el bocio en las regiones en las que bocio y cretinismo eran endémicos.

Pocos años después (1846) el francés *Jean Louis Prevost* y el italiano *Maffoni* exponen la teoría (correcta) de que el bocio y el cretinismo se deben a deficiencia de yodo.

Tras la Gran Guerra (Primera Guerra



TIROXINA
(Tetrayodotironina) (T₄)



Liotironina
(Triyodotironina) (T₃)

Mundial) *David Marine*, en Ohio, Estados Unidos, confirmó las teorías de *Prevost* y *Maffoni*. A partir de entonces se instaura la práctica de la

yodación generalizada de la sal de consumo, sobre todo en aquellos lugares con endemia de bocio y cretinismo.

Unos años antes, en 1910, *Edward Kendall*, a la sazón en *Parke Davis & Company*, Estados Unidos, inició la ardua tarea de aislar la hormona de la glándula tiroides. Los extractos de los que partía tenían un contenido de yodo del 23%, mucho más elevado que aquellos primeros obtenidos en Friburgo, Alemania, cuya pureza apenas sobrepasaba el 10%.

Además, la técnica para aislar el «principio activo» del tiroides era menos agresiva, usando hidrólisis alcalina, en lugar de ácido sulfúrico diluido. La primera vez que se obtuvo un precipitado cristalino (indicativo de pureza) fue el día de Navidad de 1914.

Hacia 1917 *Kendall* había logrado preparar alrededor de 7 gramos de cristales del «principio activo» de la glándula tiroides. Con ellos se iniciaron los primeros «estudios clínicos». Al mismo tiempo, *Kendall* propuso una posible estructura química. Creyendo que era un derivado del heterociclo *oxindol*, sugirió el nombre de *Tiroxina*, vocablo que ha perdurado a pesar del error (no es un derivado químico del *oxindol*).

E.R. Squibb & Sons, en *Brooklyn*, New York incluyó la Tiroxina en su catálogo, si bien su precio era entonces tan elevado que su utilización quedó restringida a investigación de laboratorio. Ni tan siquiera existía disponibilidad para estudios químicos que permitiesen confirmar o desmentir la estructura química que *Kendall* había formulado.

La Fundación *Rockefeller* financió un programa llevado a cabo por *Francis Carr* en la *British Drug House*, para mejorar el procedimiento de preparación, con el consiguiente beneficio de abaratar los costes. De esta manera se logró reducir el precio final a la décima parte.

Harrington finalmente dedujo que la Tiroxina estaba formada por dos monómeros del aminoácido modificado *di-yodo-tirosina*. Trabajando en colaboración con *George Barger*, del *National Institute for Medical Research* sintetizó en el laboratorio una molécula químicamente indistinguible de la obtenida a partir de los extractos de la glándula tiroides. Ambos principios activos (el de origen natural y el obtenido por

síntesis) eran ópticamente inactivos. Esto confirmó que la estructura química propuesta por *Harrington* era correcta.

Durante el proceso de extracción a partir de la glándula tiroides, la primera etapa es la hidrólisis alcalina que daba lugar a *la mezcla racémica*. *Harrington* y *Barger* sintetizaron los dos isómeros ópticos, levógiro y dextrógiro, descubriendo que la actividad fisiológica de aquél triplica la de éste. En 1930, el propio *Harrington* logró la *extracción estereoselectiva*, aislando el isómero *levorrotatorio*.

Sin embargo, la molécula (bien sintetizada en laboratorio o purificada a partir de su extracción de la glándula) continuaba siendo excesivamente cara para su utilización clínica. Los preparados que se utilizaban en terapéutica se continuaban formulando a partir de extractos pulverizados de glándula tiroides de pureza variable.

En el año 1949, *Benjamin Hems*, adscrito a *Glaxo Research Laboratoires* diseñó un procedimiento de síntesis que abarataba el precio de modo significativo [Referencia bibliográfica: *Chalmers J. R., et al The synthesis of Thyroxine and related substances. A synthesis of L-Thyroxine and L-Tyrosine. J Chem Soc.1949; 3424-33*]

En el año 1952 *Jack Gross* y *Rosalind Pitt-Rivers* identificaron una hormona tiroidea más potente mientras realizaban experimentos en ratones alimentados con yodo radiactivo (isótopo I^{131}). Este yodo radiactivo se incorporaba a la glándula tiroides. La «nueva hormona» era químicamente idéntica a las impurezas halladas previamente durante la síntesis de *tiroxina*. La actividad farmacológica de la nueva hormona duplicaba la de la tiroxina. Desde entonces se la considera el *verdadero principio activo*. Esta hormona, a la que se denominó inicialmente *liotironina* es, hoy se sabe, *triyodotironina*, abreviadamente T_3 , responsable de gran parte de la actividad tiroidea [Referencia bibliográfica: *Gross J., Pitt-Rivers R. 3: 5:3'-Triiodotyronine. Biochem J. 1953; 53: 652-7*].

Zaragoza, 14 de diciembre de 2019

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza