

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Transporte, metabolismo y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas*

Por el Dr.:

Prof. E. ALAVEZ MARTIN**

Alavez Martin, E.: *Transporte, metabolismo y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas*. Rev Cub Ped 55: 3, 1983.

Se exponen los criterios actuales sobre el transporte, metabolismo y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. La hormona tiroidea circula en forma libre y combinada a proteínas plasmáticas, las cuales se encuentran en equilibrio dinámico. Las proteínas transportadoras con la TBG-inter alfa globulina, la TBPA o prealbúmina y TBA o albúmina. La unión es debida a fuerzas electrostáticas y no a enlaces covalentes. Se mencionan los factores que pueden modificar este equilibrio. La entrada de la hormona a la célula puede ser por simple difusión o por un mecanismo activo a través de un receptor. Este último es el más aceptado. En el interior de la célula la hormona se encuentra en forma libre y combinada a proteínas intracelulares y en equilibrio entre ellas y con la hormona circulante. Existen en el núcleo y en las mitocondrias sitios de unión principalmente para la triiodotironina. En el interior de la célula la hormona tiroidea sufre los siguientes cambios: conjugación del grupo fenil, deiodinación, ruptura de la unión difenil-éter, deaminación de la cadena alanina y descarboxilación. La deiodinación de la T_4 da lugar a $l-T_3$ y a $r-T_3$ reverse. Se exponen los estados que condicionan modificaciones de ambas. Se considera que no existe un mecanismo de acción de la hormona tiroidea, sino que su actividad está condicionada por los siguientes factores: activación mitocondrial, síntesis proteica, efecto sobre la bomba de sodio y sobre la membrana celular, incorporación en las vías de la tirosina e interacción con las catecolaminas.

El estudio de los mecanismos de transporte, degradación y de acción de las hormonas tiroideas, constituye un capítulo importante pues no permite conocer más profundamente el papel que dichas hormonas desempeñan en la homeostasis del organismo. Es decir, que no sólo las modificaciones en la síntesis hormonal son capaces de repercutir sobre el organismo, sino que también alteraciones en el transporte, degradación y

* Trabajo presentado en el II Curso Cubano-Soviético, 1981.

** Profesor del Instituto Superior de Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana. Especialista en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Habana 4, Cuba.

acción hística, son capaces de influir sobre el estado eutiroideo directamente a través de cambio en la síntesis hormonal.

Por ello se ha considerado conveniente analizar estos aspectos de la fisiología de las hormonas tiroideas y revisar brevemente las modificaciones que pueden experimentar por la acción de enfermedades o de sustancias ingeridas.

Transporte

Una vez sintetizada por la célula folicular las hormonas tiroideas —I— tiroxina (I-T₄) y la I-triiodotironina (I-T₃), pasan a la sangre para circular en dos formas: libre y combinada a proteínas plasmáticas. Ambas se mantienen en equilibrio dinámico: $T_4 + TBG \rightleftharpoons T_4 \cdot TBG$.

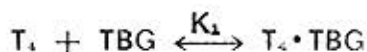
La forma libre constituye la metabólicamente activa, es decir, la responsable de las acciones atribuidas a las hormonas tiroideas.

La unión de la hormona a la proteína transportadora ejerce dos funciones: a) constituir un verdadero almacén "circulante" de donde se libera, según los requerimientos metabólicos del organismo y b) limitar la excreción urinaria de la I-T₄ y I-T₃ al adquirir ambas carácter de macromoléculas, lo cual disminuye su filtración por el glomérulo.

Las proteínas transportadoras, es decir, aquellas a las cuales se unen las hormonas tiroideas y algunos de sus metabolitos, son: a) TBG que es una inter-alfa globulina a la cual se unen fundamentalmente la I-T₄ y I-T₃ y, por lo tanto, su nombre correcto sería el de globulina transportadora de tironinas; b) TBPA prealbúmina, a la cual se unen de manera predominante la I-T₄ y el derivado acético de la tiroxina (TA₄) y c) TBA a la cual se unen ambas y por ello aquí también resulta lógico sustituir el término de tiroxina por el de tironinas.

Esta unión es el resultado de fuerzas de atracción electrostática y no de enlaces covalentes, lo cual permite su fácil desunión.¹

Las hormonas tiroideas y sus proteínas transportadoras se encuentran en equilibrio reversible, el cual puede expresarse de la forma siguiente:



donde la TBG representa los espacios no ocupados de la globulina; K₁ la constante de equilibrio y T₄ · TBG los sitios de TBG ocupados por T₄.

Otras formas de expresar esta relación son:

$$\frac{(T_4 \cdot TBG)}{(T_4) (TBG)} = K_1$$

$$\text{ó } \frac{(T_4)}{(T_4 \cdot TBG)} = \frac{1}{(TBG)} K_1$$

de donde se puede deducir que la concentración de hormona libre es inversa a la concentración de sitios no ocupados y a la afinidad de la hormona. En relación con esto último se sabe que la concentración de I-T₄ libre en el suero es de 0,03% del total, mientras que la I-T₃ libre, de menor afinidad, es de 0,30%

Estas ecuaciones son válidas para la I-T₄ y para la TBPA.

El equilibrio existente entre la forma libre y la combinada puede modificarse por: a) cambios en el número o afinidad de los sitios combinatorios y b) a cambios en la concentración de hormona.

Los factores que modifican la concentración de TBG pueden ser: 1) *aumentándola*: recién nacido; gestación, ingestión de contraceptivos orales, estrógenos y perfenazina (trilafón); porfiria aguda, hepatitis infecciosa y factores genéticos y 2) *disminuyéndola*: ingestión de esteroides androgénicos o anabólicos y dosis altas de glucocorticoides, acromegalia en fase activa, síndrome nefrótico, enfermedades severas, fase aguda de Kwashiorkor y factores genéticos.

Los andrógenos o anabólicos y los glucocorticoides ocasionan aumento de la TBPA, lo cual pudiera ser la causa de que la concentración de I-T₄ no descienda tanto con su ingestión. De igual forma, en las situaciones que aumentan o disminuyen la concentración de TBG no se producen modificaciones del estado eutiroideo de la persona, pues, de acuerdo con lo expresado antes, la concentración absoluta de hormona libre (I-T₄ y I-T₃) se mantiene, de no existir anomalía en los mecanismos homeostáticos.

Los estados que pueden modificar el equilibrio entre hormona tiroidea y proteína transportadora, relacionados directamente con la producción hormonal son: el hipertiroidismo y el hipotiroidismo.

En el hipertiroidismo de más de 4 meses de evolución, además del aumento de la síntesis de hormona tiroidea, se ha señalado correlación inversa entre la concentración de I-T₄ y la capacidad combinatoria de la TBG en relación posiblemente con el catabolismo proteico propio de la hiperproducción hormonal.^{2,3}

En el hipotiroidismo las opiniones están divididas pues hay autores que no encuentran modificación en la capacidad combinatoria de la TBG, mientras que otros señalan que la capacidad combinatoria está ligeramente elevada.

Metabolismo

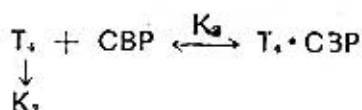
Como se ha expresado anteriormente sólo la hormona que circula en forma libre es capaz de penetrar en el interior de las células y sufrir su degradación metabólica, así como ejercer sus efectos.

El mecanismo por el cual la hormona tiroidea pasa al interior de la célula no está bien establecido, pero se ha señalado que pudiera obedecer

a un simple proceso de difusión por diferencia de gradiente⁴ o a un mecanismo de transporte mediante un receptor.⁵

La concentración de hormona libre en el interior de los tejidos está en equilibrio con la hormona libre que se encuentra en la sangre y está determinada por su unión reversible con proteínas hísticas y la degradación enzimática.

Lo anteriormente expresado puede ajustarse a la fórmula siguiente:



donde CBP representa los sitios no ocupados de la proteína celular; K_2 constante de afinidad por la T_4 ; $T_4 \cdot \text{CBP}$ los sitios ocupados por T_4 en la CBP y K_3 el índice de degradación o acción metabólica de la hormona.

Aunque esta fórmula sirve igualmente para valorar el estado de equilibrio de la $I-T_4$, es necesario tener presente que parecen existir dos grupos de CBP, uno que une la $I-T_4$ y no la $I-T_3$ y otro a la inversa.

En relación con este aspecto es de interés el señalar la presencia de lugares de unión para la $I-T_3$ en el núcleo celular y las mitocondrias, y aunque también para la $I-T_4$, han sido señalados éstos parecen ser menos ávidos y menos rápidamente saturados.⁶

Al nivel del núcleo la $I-T_3$ se une a los receptores existentes en la fracción ácido-proteica de la cromatina. Los receptores nucleares de la $I-T_3$ no se encuentran uniformemente repartidos en todas las células del organismo, pues aquéllas que constituyen tejidos calorígenamente inactivos (bazo y testes) presentan menos receptores, salvo el cerebro; existen además, estados anormales que se asocian a una disminución en el número de receptores, como son el aumento de la concentración de T_3 (*in vitro*) y, en la rata, después del ayuno.⁷ Si recordamos que en los períodos de ayuno disminuye la $I-T_3$, se puede considerar que la disminución del número de receptores y de la concentración de $I-T_3$ forman parte de un mecanismo protector del organismo.

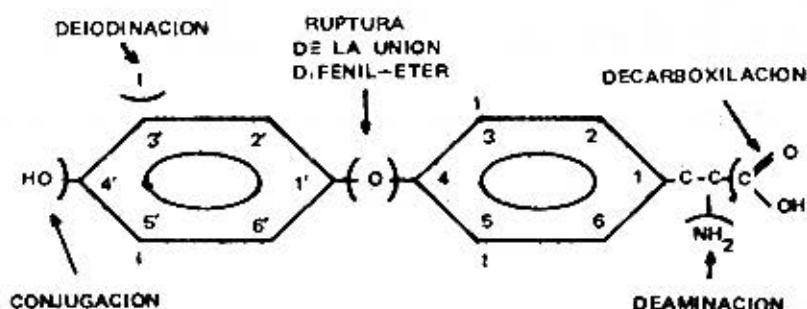
En cuanto a los metabolitos o análogos de la hormona tiroidea podemos señalar que su combinación con el receptor nuclear está relacionada con la actividad biológica,⁸ salvo la $D-T_3$ y el Triac poco o nada activos pero, que se combinan igual o mejor que la $I-T_3$.

Las modificaciones que puede sufrir la hormona tiroidea en el interior de la célula son de varios tipos (esquema 1):

1. Conjugación del grupo fenil
2. Deiodinación
3. Ruptura de la unión difenil-éter
4. Deaminación de la cadena alanina
5. Decarboxilación

Esquema 1

SITIOS DE TRANSFORMACIONES BIOQUIMICAS DE LAS HORMONAS TIROIDAS



1) Conjugación del grupo fenil

Tiene lugar al nivel del hígado y consiste en la unión de la hormona tiroidea con el ácido B-glucurónico y con radicales sulfato. El ácido B-glucurónico se conjuga no sólo con la I-T₄ y I-T₃, sino también con otros metabolito como la rT₃, la diiodotironina y el ácido iodotiroacético. La conjugación con sulfato se realiza predominantemente con I-T₄ y se ha determinado en sangre; esto último no sucede con los B-glucurónicos.

El papel más importante que parece tener la unión de la hormona tiroidea con el ácido B-glucurónico es que al ser eliminados por la bilis pasan al intestino, donde son sometidos a un proceso de hidrólisis el cual libera la hormona que puede reabsorberse o excretarse en las heces. Este mecanismo constituye un factor importante en la regulación de los niveles de hormona tiroidea.

Aunque Roche y Michel⁹ señalaron que el éster sulfato de la hormona tiroidea pudiera actuar como un almacén circulante de I-T₃, el papel fisiológico del éster sulfato no parece ser muy importante, ya que es degradado muy rápidamente.

2) Deaminación de la alanina.

Determina la aparición de los derivados propiónicos de la I-T₄ y de la I-T₃.

3) Deaminación asociado a la decarboxilación determina la aparición de los derivados acéticos de la I-T₄ y I-T₃.

4) Deaminación más oxidación da lugar a los derivados pirúvicos de I-T₄ y I-T₃.

5) Deiodinación

Constituye el paso más importante en el proceso metabólico de la hormona tiroidea. La deiodinación de las tironinas tiene lugar en el tiroides, así como también en la periferia, pero los procesos enzimáticos que separan el halógeno de la tironina son diferentes.

La $L-T_4$, el mayor producto sintetizado en el tiroides, puede ser considerado una prohormona ya que su monodeiodinación conduce a la $L-T_3$, la cual es más activa y ocupa la mayoría de los sitios en los receptores histicos de la hormona tiroidea.¹⁰

La deiodinación periférica de la $L-T_4$ se realiza: en el músculo, riñón, hígado, fibroblastos humanos y en leucocitos humanos y tiene lugar en su anillo interno o en el externo.

Si la deiodinación tiene lugar en el anillo externo se obtiene la 3, 5, 3' $L-T_3$ y si ocurre en el anillo interno la 3, 3' 5' $L-T_3$ o T_3 reverse o invertida (esquema 2). Se plantea la posibilidad de que los sistemas enzimáticos que deiodinan en el anillo interno y externo sean diferentes.

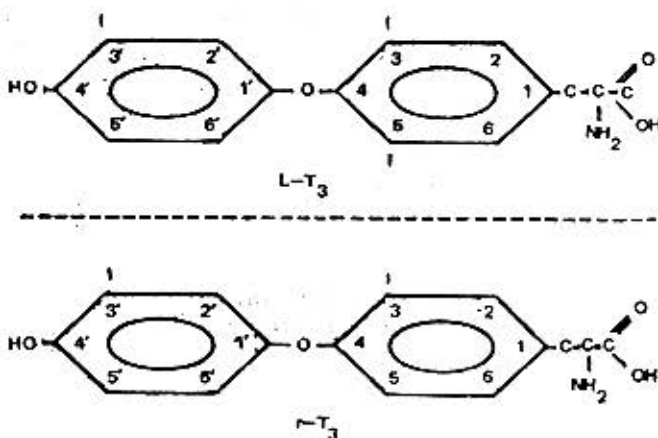
La deiodinación de la $L-T_4$ constituye la fuente más importante de la $L-T_3$, pues cerca del 80% de ella se obtiene por esta vía y el resto por producción del tiroides.¹¹

La importancia de esta vía en la formación de $L-T_3$ fue durante mucho tiempo discutida e incluso negada, pero en la actualidad es aceptada por todos.

La concentración plasmática de $L-T_3$ es de 70 a 200 ng/dl (1,1 a 3,1 nmol).

La $L-T_3$ se encuentra aumentada en el hipertiroidismo y en los recién nacidos y disminuida en la vejez,¹² ayuno y desnutrición,¹³ enfermedades sistémicas,¹⁴ cirrosis hepática,¹⁵ hipotiroidismo período fetal, cordón umbilical y líquido amniótico,¹⁶ así como por la ingestión de propiltiouracilo,¹⁷ propranolol,¹⁸ glucocorticoides (dexametasona),¹⁹ amiodarone,²⁰ ácido iopanoico²¹ y en la obesidad.

Esquema 2



Fórmulas de $L-T_3$ y de la $r-T_3$.

Si la monodeiodinación tiene lugar en el anillo interno se obtiene la 3, 3' 5' I-T₃ ó T₃ reverse o invertida. Alrededor del 95% de la r-T₃ es producida por esta vía y el resto al nivel del tiroides.

La r-T₃ circula libre y combinada al igual que la I-T₄ y I-T₃.

Las investigaciones realizadas hasta el presente son contradictorias en cuanto al papel biológico que pudiera tener la r-T₃, pues se ha considerado como: a) antihormona o antagonista de la hormona; b) sustancia inactiva o activa y c) débil agonista. El efecto antihormona ha sido señalado en animales, pero sólo con dosis altas. Aunque es poco probable que en el ser humano tengan lugar concentraciones tan elevadas, no es menos cierto que este hecho permite plantear la posibilidad de que las variaciones en la concentración de r-T₃ pudieran ser parte del mecanismo de regulación en la formación de I-T₃. Ha quedado demostrado que la r-T₃ no es inactiva: 1) al producir respuestas tan intensas como la I-T₄ y I-T₃ cuando se administra en dosis adecuada y 2) al regular la producción de I-T₃ como ya se mencionó. Que sea considerada como inactiva es lógico, si tenemos en cuenta su baja concentración en sangre y sobre todo que son necesarias dosis muy elevadas —muy difícil de presentarse en el ser humano— para que sus efectos se produzcan.

Por lo tanto, es correcto pensar que cuando en el organismo se produce un cambio cualitativo en la deiodinación de la T₄ de T₃ a r-T₃, se persigue reducir el pool de hormona tiroidea activa y por ende sus efectos. En relación con esto se ha señalado aumento de la r-T₃ en enfermedades severas (cáncer, insuficiencia renal, estado febril y post quirúrgico),²² ayuno y desnutrición.¹⁹ Valores elevados se han constatado en el líquido amniótico, cordón umbilical y en el recién nacido,^{23,24} lo cual se utiliza como un indicador de la función tiroidea fetal —por la administración de dexametasona (8mg),¹⁹ propranolol y ácido iopanoico, así como durante el hipertiroidismo y en la obesidad.

Otro aspecto importante de la r-T₃ es que como producto de su metabolismo se ha encontrado, en los cultivos celulares, la r-T₂ ó 3, 3' T₂ o r-diodotironina. Este metabolito se combina con el receptor con una avidéz 5 veces superior a la I-T₃, se combina con menor avidéz que la r-T₃ a las proteínas plasmáticas²⁵ y, por lo tanto, a igual concentración plasmática, una mayor proporción de 3, 3' T₂ que de r-T₃ puede ser ofrecida para unirse a los receptores.²⁶ Por lo tanto, la r-T₃, al igual que la I-T₄, pudiera ser considerada como una prohormona y la mayoría de las acciones atribuidas a ella serían debidas a la 3, 3' T₂.

Mecanismos de acción

A través de los años y de acuerdo con un gran número de investigaciones se ha tratado de explicar los efectos de la hormona tiroidea por uno u otro mecanismo

En el grupo de mecanismos sugeridos considero que los más significativos han sido:

Activación mitocondrial; síntesis proteica; efecto sobre la bomba de sodio; efecto sobre la membrana celular; incorporación en las vías de la tirosina o interacción con las catecolaminas.

Pero ninguno de estos mecanismos ha sido capaz de explicar todas las acciones de la hormona tiroidea.

Por ello me parece más aceptable la idea planteada por Sterling⁶ de que existe una respuesta integral, con múltiples mecanismos, más bien, que un modo de acción único.

En la figura 1 se pueden observar tres sitios en los cuales la hormona tiroidea (I-T₃) ejercería sus acciones: la membrana celular, la mitocondria y la cromatina nuclear

Los efectos en las dos primeras pueden representar las acciones primarias o iniciadoras (incorporación de aminoácidos, aumento en el consumo de oxígeno) de las demás, mientras que en la última estarían relacionados con los efectos tardíos, vinculados a la síntesis proteica esencial para un crecimiento y desarrollo normal.

Creo, por último, que los estudios realizados en los últimos años han permitido esclarecer algunas dudas existentes en relación con el transporte, metabolismo y modo de acción de la hormona tiroidea, pero las lagunas que quedan son cada vez más profundas y difíciles de explicar a medida que nos introducimos en las interioridades de las células. Pero confío que en el futuro, al igual que en el presente y en el pasado, se logren nuevos éxitos en este campo para el beneficio de todos los seres humanos.

SUMMARY

Alavez, Martín, E. *Transport, metabolism, and mechanism of action of thyroid hormones.* Rev Cub Ped 55: 3, 1983.

Current criteria on transport, metabolism and mechanism of action of thyroid hormones are exposed. Thyroid hormone circulates in a free fashion and combined with plasma proteins, which are in dynamic equilibrium. Carrying proteins bound to TBG-interalpha globulin, TBPA or prealbumin and TBA or albumin. Linkage is due to electrostatic forces and not to covalent bindings. Factors that may modify such equilibrium are mentioned. Hormone entry into the cell may be by simple diffusion or by an active mechanism through a receptor. The latter is the most acceptable. Within the cell, hormone is found free and combined with intracellular proteins, and keeping equilibrium among them and with the circulating hormones. In the nucleus and mitochondria there are sites of linkage, mainly for the triiodothyronine. Within the cell, the thyroid hormone underwent the following changes: conjugation of phenyl group, deiodination, rupture of diphenyl-ether linkage, deamination of alanine chain, and decarboxylation. Deiodination of T₄ gives place to I-T₃ and r-T₃. Conditions preparing both modifications are exposed. It is considered that there is not a mechanism of action of the thyroid hormone, but its activity is conditioned by the following factors: mitochondrial activation, proteidic synthesis, effect on sodium pump and cell membrane, incorporation to tyrosine via, and interaction with catecholamines.

RÉSUMÉ

Alavez Martín, E. *Transport, métabolisme et mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes*. Rev Cub Ped 55: 3, 1983.

L'auteur expose les critères actuels sur le transport, le métabolisme et le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes. L'hormone thyroïdienne circule sous forme libre et combinée à des protéines plasmatiques, qui se trouvent en équilibre dynamique. Les protéines transporteuses sont la TBG ou Inter-alpha-globuline, la TBPA ou préalbumine et la TBA ou albumine. L'union est due à des forces électrostatiques et non à des liaisons covalentes. L'on mentionne les facteurs pouvant modifier cet équilibre. L'entrée de l'hormone à la cellule peut être par diffusion ou bien par un mécanisme actif à travers un récepteur; ce dernier est le plus accepté. A l'intérieur de la cellule, l'hormone se trouve sous forme libre et combinée à des protéines intracellulaires, et en équilibre entre elles et avec l'hormone circulante. Dans le noyau et dans les mitochondries il existe des lieux d'union, notamment pour la triiodothyronine. A l'intérieur de la cellule, l'hormone thyroïdienne subit les changements suivants: conjugaison du groupe phényl, déiodination, rupture de l'union diphenyl-éther, déamination de la chaîne alanine et décarboxylation. La déiodination de la T_4 de lieu à $l-T_3$ et à $r-T_3$. Les états conditionnant ces deux modifications sont signalés. L'on considère qu'il n'existe pas un mécanisme d'action de l'hormone thyroïdienne, mais que son activité est conditionnée par les facteurs suivants: activation mitochondriale, synthèse protéique, effet sur la pompe du sodium et sur la membrane cellulaire, incorporation dans les voies de la tyrosine et interaction avec les catécholamines.

BIBLIOGRAFIA

1. Robbins, J.; J. E. Rall: The interaction of thyroid hormones and proteins in biological fluids. Recent Prog Hormone Res 13: 161, 1957.
2. Groverla, E.; A. Tomarsella. Thyroxine binding globulin (TBG) in thyrotoxicosis and in hypothyroidism. Folia Endocr 24: 135, 1972.
3. Tanaka, Sh.; P. Starr: Clinical observations on serum globulin thyroxine binding capacity using a simplified technique. J Clin Metab 19: 84, 1959.
4. Ingbar, S. H.; Freinkel, N.: Regulation of the peripheral metabolism of thyroid hormone. Rec Prog Hormone Res 16: 353, 1960.
5. Sterling, K.: Thyroid hormone action at the cell level. N Engl J Med 300: 117, 1979.
6. Oppenheimer, J. H., et al.: Specific nuclear triiodothyronine binding sites in the rat liver and kidney. J Clin Endocrinol Metab 35: 330, 1972.
7. Schulssler, G. C.; J. Orlenfo: Fasting decreases triiodothyronine receptor capacity. Sci 199: 686, 1978.
8. Lo-CS., et al.: Dependence of renal (Na^+ and K^+) - adenosine triphosphatase activity on thyroid status. J Biol Chem 251: 7826, 1976.
9. Roche, J.; R. Michel: On the peripheral metabolism of thyroid hormones. Ann N Y Acad Sci 86: 454-1960.
10. Surks, M. I.; J. H. Oppenheimer: Concentration of l-thyroxine and l-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat liver and kidney: quantitative evidence favoring a major role of T_3 in thyroid hormone action. J Clin Invest 60: 555, 1977.
11. Ingbar, S. H.; L. E. Braverman: Active form of thyroid hormone. Annual Rev. Med. 26: 443, 1975.

12. Rubenstein, H. A., et al.: Progressive decrease in serum T_3 concentration with human radioimmunoassay following extraction of serum. *J Clin Endocr Metab* 37: 247, 1973.
13. Vagenakis, A. G.: Diversion of peripheral T_4 metabolism from activating to inactivation pathway during complete fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 191, 1975.
14. Bermúdez, F.; M. I. Surks; J. H. Oppenheimer: High incidence of decreased serum T_3 concentration in patients with non-thyroidal disease. *J Clin Endocr Metab* 41: 27, 1975.
15. Nomura, S., et al.: Reduced peripheral conversion of T_4 to T_3 in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 56: 643, 1975.
16. Burrow, G. N.: Maternal-fetal consideration in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 7: 115, 1978.
17. Saberi, H.; F. H. Sterling; R. D. Utiger: Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man. *J Clin Invest* 55: 28, 1975.
18. Verhoeven R. P. et al.: Plasma T_4 , T_3 and r- T_3 during β adrenergic blockade in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 1002, 1975.
19. Chopra, I. J., et al.: Opposite effects of dexametasone on serum concentration of r- T_3 and T_3 . *J Clin Endocrinol Metab* 41: 911, 1975.
20. Burger, A., et al.: Effect of amiodarone on serum T_3 , r- T_3 , T_4 and TSH, a drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J. Clin Invest* 58: 255, 1976.
21. Burgi, H., et al.: Changes of circulatory T_4 , T_3 and r- T_3 after radiographic contrast agents. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 1203, 1976.
22. Chopra, I. J., et al.: Reciprocal changes in serum concentrations of r- T_3 and T_3 in systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1043, 1975.
23. Chopra, I. J.; B. F. Grandall: Thyroid hormones and thyrotropin in amniotic fluid. *N Engl J Med* 293: 740, 1975.
24. Chopra, I. J.; J. Sack; D. A. Fischer: Circulating r- T_3 in the human newborn. *J Clin Invest* 55: 1137, 1975.
25. Papavasiliou, S. S., et al.: Thyroid hormone like actions of 3' 3' 5' l-triiodothyronine and 3' 3' diiodothyronine. *J. Clin Invest* 60: 1230, 1977.
26. Snyder, S. M., et al.: Binding of thyroid hormones and their analogues to thyroxine-binding globulin in human serum. *J Biol Chem* 251: 6489-6495, 1976.

Recibido: 20 de abril de 1982.

Aprobado: 10 de noviembre de 1982.

Dr. Ernesto Alavez Martín
INEM, "Hospital Fajardo"
Zapata y D. Vedado.
Ciudad de La Habana.