

**ASOCIACION DE LOS NIVELES SERICOS DE COBRE Y ZINC EN
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y PACIENTES
NORMALES**

**GREYS PATRICIA MERCHAN CASTELLANOS
CARMEN JULIANA RODRIGUEZ ORTIZ**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Bogotá, Marzo 2002**

**ASOCIACION DE LOS NIVELES SERICOS DE COBRE Y ZINC EN
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y PACIENTES
NORMALES**

**GREYS PATRICIA MERCHAN CASTELLANOS
CARMEN JULIANA RODRIGUEZ ORTIZ**

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito parcial para optar el titulo de
BACTERIOLOGA

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Bogotá, Marzo 2002**

**ASOCIACION DE LOS NIVELES SERICOS DE COBRE Y ZINC EN
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y PACIENTES
NORMALES**

**GREYS PATRICIA MERCHAN CASTELLANOS
CARMEN JULIANA RODRIGUEZ ORTIZ**

**DRA. MYRIAM SABOYA GONZALEZ
DIRECTORA DE TESIS**

**DR. ALVARO AYALA ROA
CODIRECTOR DE TESIS**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Bogotá, Marzo 2002**

**ASOCIACION DE LOS NIVELES SERICOS DE COBRE Y ZINC EN
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y PACIENTES
NORMALES**

**GREYS PATRICIA MERCHAN CASTELLANOS
CARMEN JULIANA RODRIGUEZ ORTIZ**

Dra. CECILIA DE CARO

Dra. NELLY SUSANA RUEDA

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Bogotá, Marzo 2002**

**ASOCIACION DE LOS NIVELES SERICOS DE COBRE Y ZINC EN
PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y PACIENTES
NORMALES**

**GREYS PATRICIA MERCHAN CASTELLANOS
CARMEN JULIANA RODRIGUEZ**

Dra. ANGELA UMAÑA MUÑOZ
Decana Académica
Facultad de ciencias

Dra. AURA ROSA MANASCERO
Directora Carrera de
Bacteriología

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Bogotá, Marzo 2002**

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la resolución No. 13 de Julio de 1946:

“La Universidad no se hace responsable de los conceptos emitidos por sus alumnos en su tesis de grado”

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por brindarnos la oportunidad de culminar una parte importante de nuestra vida profesional, a nuestros padres Manuel Merchan, María Castellanos, Alfonso Rodríguez, Irene Ortiz, a nuestros hermanos por su apoyo incondicional, a Carlos y a Jorge por su comprensión, apoyo e infinita colaboración. A nuestra directora de tesis Dra. Miryam Saboya por integrarnos dentro de la línea de investigación, Al Dr. Alvaro Ayala por su tiempo y dedicación, a la Dra. Martha Zapata del Hospital Universitario de San Ignacio por su colaboración y comprensión y a todos aquellos que directa e indirectamente contribuyeron con la realización de este trabajo.

Greys Patricia Merchan C.
Carmen Juliana Rodríguez O.

TABLA DE CONTENIDO

Titulo	I
Páginas de Aceptación	II,III,IV,V
Nota de Advertencia	VI
Agradecimientos.....	VII
Tabla de contenido	VIII, IX, X, XI
Resumen	XII, XIII
Introducción.....	XIV, XV, XVI
1. EL TIROIDES	1
1.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA	1
1.2. BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	3
1.2.1. METABOLISMO DEL YODO	3
1.2.2. SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	4
1.3. TRANSPORTE Y METABOLISMO HORMONAL	6
1.3.1. TRANSPORTE HORMONAL	6
1.3.2. METABOLISMO HORMONAL.....	7
1.3.3. ACCIÓN HORMONAL	9
1.4. REGULACION DE LA GLÁNDULA TIROIDES	11
1.4.1. EJE HIPOTÁLAMO - HIPOFISO – TIROIDEO	11
2. HIPOTIROIDISMO.....	14
2.1. EPIDEMIOLOGIA DEL HIPOTIROIDISMO.....	14
2.2. ETIOLOGIA	15
2.2.1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO.	16
2.2.2. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO	16
2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	17
2.4. DIAGNÓSTICO.....	18
3. OLIGOELEMENTOS	22
3.1. COBRE	23

3.1.1. BIOQUÍMICA Y FUNCIONES METABÓLICAS DEL COBRE	24
3.1.2. DEFICIENCIA DEL COBRE.	25
3.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	25
3.1.4. TOXICIDAD.	26
3.2. ZINC.....	26
3.2.1. ABSORCIÓN	26
3.2.2. BIOQUÍMICA Y FUNCIONES METABÓLICAS	28
3.2.3. NUTRICIÓN.	29
3.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	31
3.2.5. TOXICIDAD.....	31
4. ESPECTOFOTOMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA.....	32
4.1. FUNDAMENTO	32
4.2. COMPONENTES DEL ESPECTOFOTÓMETRO	33
4.3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS.....	34
5. JUSTIFICACIÓN	35
6. OBJETIVO	37
6.1. OBJETIVO GENERAL	37
6.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
7. MATERIALES Y MÉTODOS	38
7.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	38
7.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	39
7.3. PROCEDIMIENTO	40
8. RESULTADOS	45
9. DISCUSIÓN	51
10. CONCLUSIONES	55
11. BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS.....	64

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ANATOMIA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA	2
FIGURA 2. ESTRUCTURA DE TIRONINAS.....	5
FIGURA 3. ESTRUCTURA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	5
FIGURA 4. ESTRUCTURA DE rT_3	8
FIGURA 5. EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-TIROIDEO.....	11
FIGURA 6. DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO	21
FIGURA 7. PROMEDIO DE EDADES DE PACIENTES	45
FIGURA 8. CODIFICACIÓN DE EDAD.....	46
FIGURA 9. ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPOTIROIDISMO.....	46
FIGURA 10. MEDIAS DE COBRE EN LOS PACIENTES	48
FIGURA 11 MEDIAS DE ZINC EN LOS PACIENTES.....	49

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO	15
TABLA 2. CONTENIDO DE COBRE EN ALIMENTOS SELECCIONADOS	24
TABLA 3. FUNCIONES METABÓLICAS DEL ZINC	29
TABLA 4. CONTENIDO DE ZINC EN ALIMENTOS SELECCIONADOS.....	30
TABLA 5. CONDICIONES DEL EQUIPO DE ABSORCIÓN ATÓMICA	43
TABLA 6. NIVELES DE SIGNIFICANCIA DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.....	47
TABLA 7. MEDIAS DE TSH, Cu, Zn, EN LOS PACIENTES	47

RESUMEN

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo normal y estimulan la intensidad del metabolismo de casi todos los tejidos del cuerpo. También son necesarias para la diferenciación celular. Las hormonas tiroideas son la triyodotironina (T_3) y la tiroxina (T_4), ambas sintetizadas a partir de aminoácidos de tirosina y yodo. Una de las patologías relacionadas con el tiroides es el hipotiroidismo, que es un síndrome clínico producido por la deficiencia de hormonas tiroideas.

Los oligoelementos son un grupo de micronutrientes entre los que se encuentran cobre y zinc, presentes en el organismo en pequeñas cantidades. El cobre participa en reacciones redox de la cadena respiratoria y el 90% circula en plasma unido a la ceruloplasmina, es componente de varias enzimas, actúan en la producción mitocondrial de energía y en la síntesis de melanina y catecolaminas. El zinc forma parte de 70 enzimas, juega papel importante en procesos bioquímicos, como sus propiedades de metaloenzima en la anhidrasa carbónica y es también es importante en procesos biológicos como síntesis de DNA.

En éste estudio se determinaron y correlacionaron, niveles séricos de cobre y zinc en paciente con hipotiroidismo primario y pacientes normales. Para ello se escogió

una población de 46 pacientes normales a los cuales se les cuantificó TSH en el analizador automático IMMULITE por el método de análisis enzimoinmunométrico quimioluminiscente en fase sólida de TSH tercera generación, para descartar patologías relacionadas con el tiroides y además, se escogió una población de 46 pacientes con hipotiroidismo. A los sueros de los pacientes se les midieron niveles de cobre y zinc, utilizando la técnica de espectrofotometría de absorción atómica en llama.

En el estudio se concluye que los pacientes con hipotiroidismo primario, presentan una disminución en las concentraciones séricas de cobre y concentraciones séricas normales de zinc.

INTRODUCCION

La glándula tiroidea es un órgano epitelial, muy vascularizado, que se ubica en la faringe situado en la parte anterior del cuello. Está envuelto por una cápsula fibrosa que envía tabiques hacia el interior, produciendo lobulación irregular e incompleta. Su irrigación está proporcionada por las arterias tiroideas superiores que proceden de la carótida externa y las tiroideas inferiores que provienen del tronco tirocervical de la subclavia.

La unidad funcional del tiroides es el folículo, estructura esférica cubierta por el epitelio cilíndrico; la porción central está ocupada por material coloidal que contiene tiroglobulina y almacena la hormona, y los elementos submicroscópicos que se relacionan con el metabolismo celular y la síntesis de hormona.

En los folículos es captado el yodo de modo activo y la yodación de los radicales de tirosina en la tiroglobulina, da lugar a la formación de moléculas de monoyodotirosina y diyodotirosina. Estas moléculas, se acoplan y forman la Tiroxina T_4 y la triyodotironina T_3 ; éstas hormonas son secretadas por la glándula estimulando el crecimiento, desarrollo normal y regulación de varias funciones hemostáticas, así como la producción de energía y calor.

Existen patologías a nivel de tiroides que pueden ser definidas sobre una base funcional como: Hipertiroidismo e Hipotiroidismo, éste último está definido como una deficiencia de hormonas tiroideas que vuelve lentos los procesos metabólicos mencionados

Dentro de la dieta normal es esencial la presencia de iones inorgánicos, los cuales participan en casi todos los procesos bioquímicos y fisiológicos del organismo. Se encuentran algunos iones que son esenciales para la vida humana como: hierro, yodo, cobre, molibdeno, selenio, cromo, cobalto, zinc y manganeso.

El cobre es un constituyente y nutriente esencial en el organismo humano, necesario para el funcionamiento de muchas enzimas como la tirosinasa importante en la formación del pigmento melanina en el organismo, la ceruloplasmina, la eritrocupreina, la producción de energía en las mitocondrias, la hematopoyesis y el desarrollo del tejido óseo y nervioso. Así mismo, el Zinc es un elemento esencial para el crecimiento, desarrollo y nutrimento de las funciones normales del organismo. Se halla asociado a diversas enzimas como la carboxipeptidasa A, enzima pancreática que actúa sobre la unión peptídica uniendo los residuos de aminoácidos C-Terminal de la cadena polipeptídica; la anhidrasa carbónica que se encuentra en los hematíes, y es importante para el transporte de anhídrido carbónico; la alcohol deshidrogenasa que se encuentra en el hígado y otros órganos y que oxida el etanol, metanol y etilenglicol; los alimentos como las carnes, mariscos, hígado, legumbres, nueces y leche que constituyen una buena fuente de Cobre y Zinc necesarios para el organismo.

En el presente estudio, se miden las concentraciones de cobre y zinc en sueros de un grupo de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario y un grupo de personas "sanas" utilizadas como control, por el método de espectrofotometría de absorción atómica de llama. Los resultados fueron significativos en las concentraciones de cobre del grupo con hipotiroidismo, debido a que presentaron bajas concentraciones de cobre en la muestra. Los resultados del zinc no fueron significativos, lo que se interpreta como niveles normales de zinc en pacientes con hipotiroidismo primario.

1. EL TIROIDES

1.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA

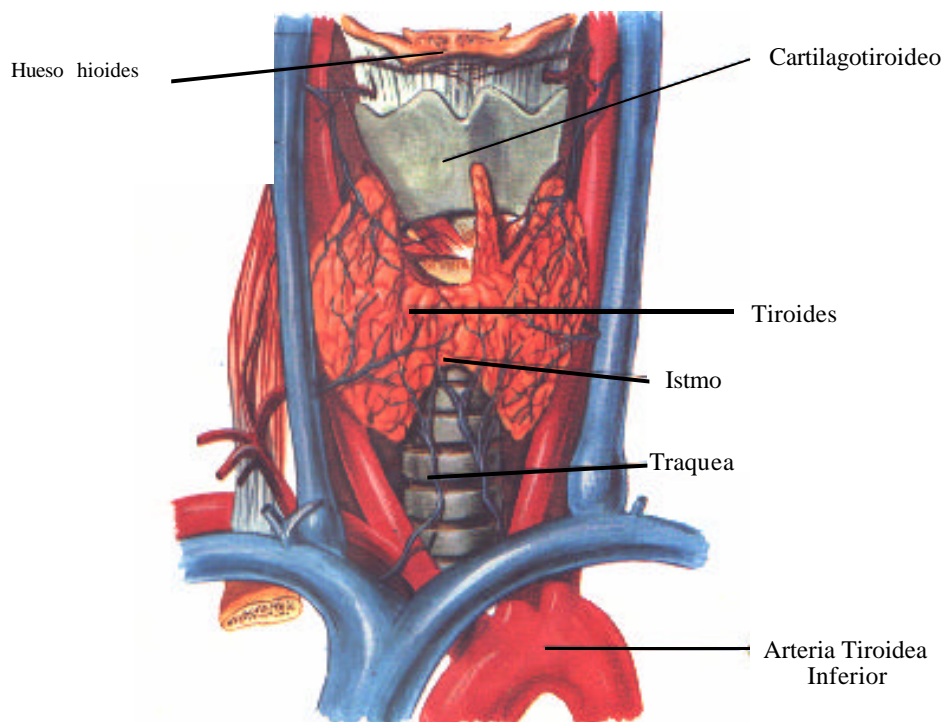
El Tiroides se origina embriológicamente a partir de una evaginación del epitelio faríngeo y de algunos grupos celulares de las bolsas faríngeas laterales. En el embrión hacia la semana quinta de gestación, el tiroides ha perdido su conexión faríngea y comienza a migrar caudalmente. En la décima semana de gestación el tiroides se encuentra en el cuello a su nivel característico^(8, 12)

El tiroides adulto normal es una glándula endocrina bilobulada localizada en el cuello, delante de la tráquea superior y a cada lado de la laringe; los dos grandes lóbulos de la glándula tiroides (cada uno de alrededor de 5 cm de longitud y de 20 – 30 gr. de peso) están interconectados por una delgada banda de tejido

tiroides, el Istmo, que cruza por delante de la parte superior de la tráquea.

Los tabiques fibrosos dividen la glándula en pseudolóbulos que, a su vez, se componen de vesículas, conocidas como folículos o acinos, rodeados por una red capilar y posee una extensa irrigación de las arterias tiroideas superiores que provienen de la arteria carótida común o externa y las arterias tiroideas inferiores que se originan del tronco tirocervical de la subclavia. (Fig. 1)

(8,12,15)



El folículo es la unidad estructural de la glándula tiroides. Un folículo es un compartimento quístico casi esférico con una pared formada por epitelio simple, plano o cúbico: el epitelio folicular. Casi la totalidad de la masa del tiroides humano está formado por cientos de miles de folículos de tamaño variable, entre alrededor de 0,2 y 1,0 mm. La luz de los folículos está llena de una masa gelatinosa denominada coloide. Las superficies apicales de las células epiteliales foliculares están en contacto con el coloide y las superficies basales descansan sobre una lámina basal típica.

En los folículos se encuentran dos tipos celulares básicos:

? Las células parafoliculares que secretan calcitonina

? **Las células principales o foliculares que secretan T₃ y T₄**

Los folículos están rodeados por una extensa red de capilares que derivan de las arterias tiroideas superior e inferior.. (Fig. 2)

La síntesis, el almacenamiento y la secreción de las hormonas tiroideas incluyen varios procesos funcionales correlacionados con la estructura de las células epiteliales foliculares^(12,15)

1.2 BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

1.2.1 **Metabolismo del Yodo La ingestión diaria de yodo es de aproximadamente 150 µg. Es absorbido a nivel gastrointestinal en forma de yoduro o yodato, y posteriormente es distribuido en el líquido plasmático del organismo. El yodo es captado por el tiroides y luego eliminado de una forma rápida por los riñones. En el tiroides, el yodo es concentrado, sintetizado y almacenado para utilizarse en la formación de hormonas tiroideas como depósito para compensar la posible escasez de yodo.**

El tiroides contiene cerca del 90% de yodo total del cuerpo, fundamentalmente en forma orgánica.

El tiroides concentra yoduro contra un gradiente electroquímico por un proceso consumidor de energía vinculado a un sistema de la bomba Na-K ATPasa. ^(8,12,15,21,23)

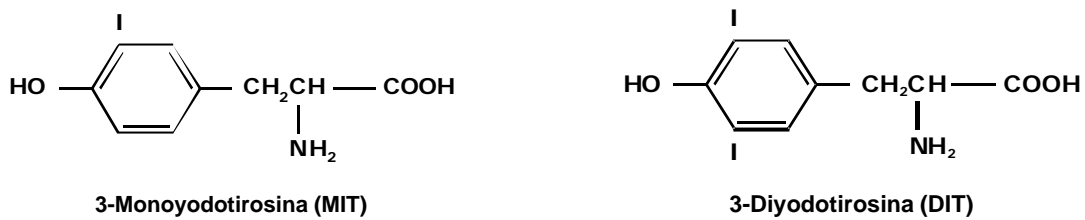
1.2.2 Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas

La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas activas se puede dividir en varias etapas secuenciales:

a) *Captación del yodo:* El yodo se transporta a través de la membrana basal de la célula tiroidea mediante una proteína intrínseca de membrana denominada simportador de Na⁺/I⁻. La energía liberada por el movimiento de ingreso del sodio conduce el proceso de transporte de I⁻; esta energía se genera por la activación de la Na⁺-/K⁺ ATPasa.

b) *Oxidación y Organificación del Yodo:* El yodo al entrar a la célula debe ser oxidado por acción de la enzima peroxidasa, que utiliza el peróxido de hidrógeno generado durante el

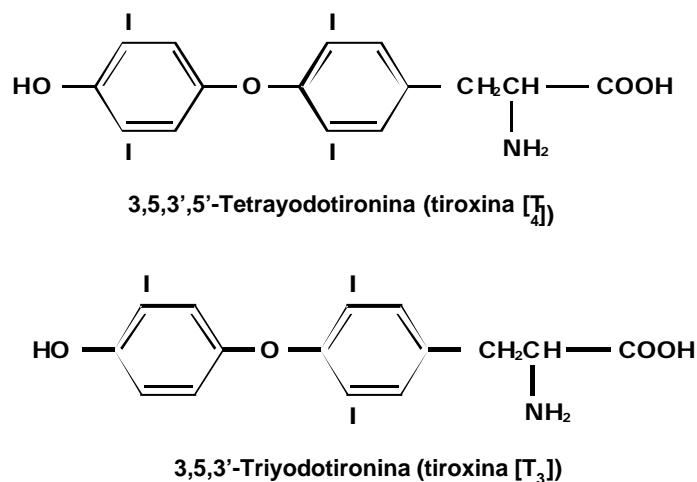
metabolismo oxidativo glandular. Una vez oxidado el yodo, se une a los grupos tirosilo de la tiroglobulina para formar la monoyodotironina (MIT) y la diyodotironina (DIT). Estas



yodaciones ocurren en la interfase célula coloide.

Figura 2. Estructura de tironinas

c) *Acoplamiento*: Por recombinación de las tironinas en la molécula de tiroglobulina, se forman T_4 (DIT+DIT) y T_3 (DIT+MIT), por un proceso de oxidación también catalizado por una peroxidasa tiroidea. La mayor parte de la tiroglobulina



permanece un tiempo dentro de la glándula, almacenada en el coloide folicular.

d) *Reabsorción de coloide y proteólisis de tiroglobulina:* Las hormonas activas se liberan a la sangre mediante picnocitosis

Figura 3. Estructura de las hormonas Tiroideas

de la sustancia coloidal folicular en el borde apical de las células. Durante este proceso se forman gotitas coloidales, que se unen a los lisosomas tiroideos formando fagolisosomas. La tiroglobulina es hidrolizada por las proteasas y peptidasas dentro de estos fagolisosomas, liberando T_3 , T_4 , MIT y DIT.

e) *Desyodación:* La desyodasa intratiroidea desyoda a MIT y DIT, formadas durante la síntesis de hormonas tiroideas. Esta enzima es una flavoproteína dependiente de NADPH que se encuentra en las mitocondrias y los microsomas; actúa en MIT y DIT, pero no en T_3 y T_4 . El yodo liberado se reutiliza para la síntesis de hormonas; una pequeña cantidad sale del tiroides hacia el depósito común del organismo. ^(23,27,31,31)

Durante el proceso de secreción hormonal la T_4 es metabolizada por la 5'0 5 desyodasa para formar la rT_3 . .

1.3 TRANSPORTE Y METABOLISMO HORMONAL

1.3.1 Transporte Hormonal Las Hormonas tiroideas son transportadas en la sangre unidas casi totalmente a proteínas fijadoras específicas; la forma ligada de la T_4 constituye el 99.97% de la T_4 total, mientras que la de la T_3 constituye el 99.8% de su forma circulante; por lo tanto, en la circulación solo existe un 0.03% de T_4 libre (no unido a proteínas), y un 0.2% de T_3 libre que son las causantes de la actividad hormonal. Las lipoproteínas de alta densidad transportan aproximadamente el 3% de la T_4 y el 6% de la T_3 circulantes. ⁽³⁵⁾

Las hormonas tiroideas se unen a tres tipos diferentes de proteínas fijadoras de hormonas tiroideas:

? La globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG): Transporta aproximadamente el 80% de la T_4 y el 55% de T_3 . La TBG es una

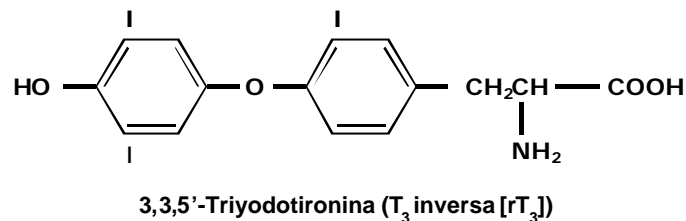
glucoproteína con un peso molecular de 54.000 daltons y un único sitio de unión en cada molécula.

- ? La prealbúmina fijadora de hormonas tiroideas (TBPA): Es una proteína de 55.000 Daltons que posee dos sitios de unión. La TBPA liga aproximadamente el 15% de la T_4 total y el 25% de la T_3 .**
- ? La Albúmina: Tiene un peso molecular de 69.000 daltons y entre seis y ocho sitios de unión para las Hormonas Tiroideas. Une el 5% de la T_4 y el 20% de la T_3 .**

Las globulinas fijadoras sirven para aumentar el tiempo de persistencia de las hormonas en el plasma, protegiéndolas frente a la degradación y la excreción renal. Además actúan como sistema tampón para proteger al organismo frente a los cambios bruscos de concentraciones hormonales. ^(32,34,35)

1.3.2 Metabolismo hormonal La secreción tiroidea diaria normal es de casi 100 nmol de T_4 , de 5 nmol de T_3 y menos de 5nmol de T_3 inversa metabólicamente inactiva (rT_3). La mayor parte del depósito plasmático de T_3 proviene del metabolismo periférico de

T₄. La actividad biológica de las hormonas tiroideas depende en gran medida de la localización de los átomos de yodo. La desyodación del anillo externo de T₄ (5'-desyodación), produce 3,



5, 3'-triyodotironina (T₃), 3 a 8 veces mas potente que T₄. Por otro lado, la desyodación del anillo interno de T₄ (5-desyodación), produce 3, 3', 5'-triyodotironina (T₃ inversa o rT₃) metabólicamente inerte. (Figura 4)

Este proceso es catalizado por tres isoenzimas de la desyodasa:

? **Tipo I: Selenoproteina, se encuentra en hígado, riñón, tiroides**

Figura 4. Estructura de rT₃

y placenta. Su función principal es proporcionar T₃ al plasma. Aumenta en Hipertiroidismo, disminuye en Hipotiroidismo y se bloquea con fármacos como el propiltiouracilo.

? **Tipo II: Se encuentra en el cerebro, hipófisis grasa y placenta. Disminuye en Hipertiroidismo, aumenta en Hipotiroidismo y no**

se bloquea con fármacos. Genera T_3 en el sistema nervioso central, protege el tejido nervioso, actúa en termogénesis.

? Tipo III: Presente en altas concentraciones en la placenta, cerebro y epidermis, cataliza la conversión de T_4 a rT_3 .^(21,23,27,32)

1.3.3 Acción Hormonal: Las hormonas tiroideas circulan en el plasma unidas a proteínas en equilibrio con la hormona libre. Esta última es la que penetra a la célula mediante difusión pasiva y luego se une a un receptor específico en el núcleo donde realiza su principal acción.

Una vez unidas al receptor nuclear, aumenta o disminuyen la transcripción del DNA a RNA mensajero específicos. A través de este efecto las hormonas tiroideas inhiben o estimulan la biosíntesis de proteínas específicas como la prolactina y las hormonas de crecimiento en la hipófisis, la enzima de membrana (Na^+-K^+) -adenosín-trifosfatasa en el riñón, la fosfoenolpiruvato en el hígado y los receptores

? adrenérgicos en el corazón y otros tejidos.

Las hormonas tiroideas tienen acción sobre el crecimiento celular, la maduración cerebral, el incremento en la producción de calor y el consumo de oxígeno, debido a que se aumenta la actividad de la Na^+K^+ ATPasa, incrementando la producción de receptores β adrenérgicos. Las hormonas tiroideas estimulan a nivel nuclear la biosíntesis de ésta enzima, responsable de los transportes iónicos que mantienen concentraciones bajas de Na^+ y altas de K^+ en el citosol; éste transporte iónico consume, aproximadamente, el 20 – 40% de la energía producida por las células; al menos la mitad de aumento del consumo de energía inducidas por las hormonas tiroideas se explica por el transporte de Na^+ y K^+ . ⁽²⁷⁾

En el corazón las hormonas tiroideas aumentan la frecuencia cardíaca y la masa miocárdica de forma desproporcionada al aumento de la demanda de oxígeno por los tejidos periféricos. Así mismo, parece ser que las hormonas tiroideas actúan sobre otros sistemas enzimáticos del corazón. Estimulan la biosíntesis de miosín-ATPasa activa y de la ATPasa activa por el Ca^{++} del retículo sarcoplasmático, ambas implicadas directa o

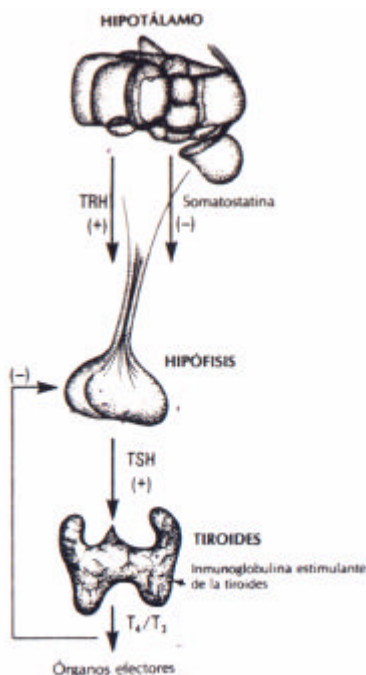
**indirectamente, a través de los canales de Ca^{++} , en la excitación y
contracción. (23,26,27)**

El cerebro en contraste con muchos otros tejidos, no aumenta su consumo de oxígeno bajo a influencia de las hormonas tiroideas.

Se ha demostrado que la triyodotironina precedente de la circulación general, o producida localmente a través de la tiroxina, se concentra y une específicamente a determinadas estructuras cerebrales como los cuerpos celulares y el neuropilo adyacente de las células de Purkinje del cerebro, o las células de la lámina II y III de la corteza. La triyodotironina puede actuar como un neurotransmisor; en el cerebro del adulto, los efectos del déficit de hormonas tiroideas son enteramente reversibles.

A nivel pulmonar las hormonas tiroideas mantienen dentro de lo normal los flujos hipóxico e hipercápnico en el centro respiratorio. En el sistema gastrointestinal, las hormonas estimulan la motilidad intestinal y la producción de jugo gástrico; la falta de hormonas tiroideas disminuye el tránsito intestinal generando estreñimiento, por consiguiente, estos procesos

contribuyen a la ganancia de peso en el hipotiroidismo y a la pérdida de éste en el hipertiroidismo. En el esqueleto se estimula el incremento del recambio óseo, aumentan la resorción ósea y, en menor grado la formación del hueso. En el sistema neuromuscular, las hormonas estimulan la síntesis de proteínas estructurales, también se encuentran relacionadas con el proceso de contracción y relajación muscular y mantienen el funcionamiento normal del sistema nervioso central. En el sistema endocrino, las hormonas tiroideas aumentan el recambio metabólico de muchas hormonas y fármacos, para así mantener el nivel normal de hormonas circulantes. A nivel hematopoyético, las hormonas tiroideas mantienen normal el contenido de 2-3 difosfoglicerato en los eritrocitos, el cual permite la disociación de O_2 de la hemoglobina y por tanto su disponibilidad en los tejidos. (8,12,15,23)



1.4 REGULACION DE LA GLANDULA TIROIDES

1.4.1 Eje Hipotálamo - hipofiso – tiroideo La secreción de tiroxina triyodotironina es controlada por el hipotálamo y la hipófisis. El hipotálamo secreta el tripéptido hormona liberadora de la tirotropina (TRH), la cual estimula la secreción de la tirotropina (TSH) por la porción anterior de la hipófisis.

La regulación de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea es mantenida por mecanismos de control intra y extratiroides. El sistema de control extratiroideo está constituido por la tirotropina (TSH) y la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y el mecanismo intratiroideo está influenciado por el yodo intratiroideo.

Figura 5. El eje Hipotálamo – Hipófisis tiroideo.
Introducida de: West B. Jonh. Bases fisiológicas de la Práctica Médica.

La TSH es la principal hormona que regula la función de la glándula tiroides, es una glucoproteína secretada por las células basofílicas (tirotrópicas) de la hipófisis anterior. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es un tripéptido de origen hipotalámico que estimula la secreción y síntesis de TSH, la TRH alcanza la hipófisis a través del sistema porta hipofisiario y se une a los receptores específicos de la membrana citoplasmática de la célula tirotrópica, activando el sistema Adenilatociclasa poniendo en marcha la liberación de TSH.

La TSH actúa uniéndose a los receptores (R-TSH) situados en la membrana basolateral de las células foliculares del tiroides. La unión al R-TSH provoca la activación de las vías de señalización intracelular de la adenilatociclasa y de la fosfolipasa C, que

regulan la función y el crecimiento del tiroides y la producción de hormonas tiroideas.

El control hemostático de la secreción de TSH se ejerce por un mecanismo de retroalimentación negativa, por las hormonas tiroideas. La principal acción de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se ejerce sobre la hipófisis y está mediada por la unión de dichas hormonas a los receptores en el núcleo de las células tirotrópicas, lo cual reduce la expresión de los genes para las subunidades α y β de la TSH. La T_3 es la principal hormona que regula el mecanismo de retroalimentación negativa.

El control intratiroideo influenciado por el yodo proveniente de la dieta es importante para la síntesis de las hormonas tiroideas. ^(26,27,31,32)

2. HIPOTIROIDISMO

Es un estado clínico caracterizado por la hipofunción glandular que trae como consecuencia el déficit más o menos intenso de la secreción de tiroxina, triyodotironina o ambas, que es insuficiente para mantener el metabolismo basal y los demás procesos químicos celulares en los, límites normales. ^(14,15,21)

2.1 EPIDEMIOLOGIA DEL HIPOTIROIDISMO

El mixedema es la manifestación clínica de una deficiencia severa tiroidea, que prevalece en mujeres ancianas sin suplencia hormonal por largos períodos, expuestas a procesos asociados como infecciones, trauma, cirugía, infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular, sangrado gastrointestinal etc. ⁽³¹⁾

La incidencia de mixedema espontáneo entre las admisiones totales de diversas y grandes hospitales oscila entre 0.01 y el 0.08 % que viene a ser aproximadamente un paciente por cada ocho

con bocio tóxico. Esto posiblemente representa la incidencia del hipotiroidismo grave, pero la incidencia del hipotiroidismo en todos sus grados de intensidad en la población clínica o en la población en general, es virtualmente imposible de calibrar debido a las dificultades del diagnóstico.

Los estudios de control tienden a indicar, que con una investigación cuidadosa son pocos los pacientes que sufren hipotiroidismo moderado o subclínico y que en un 80% de los pacientes son mujeres. ^(8,12,15,26,27,31)

El hipotiroidismo puede aparecer desde el nacimiento hasta la vejez. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes valorados se encuentran entre los 30 y 60 años.

2.2 ETIOLOGIA

El hipotiroidismo se divide: en una forma primaria, que implica enfermedad del tiroides y una forma secundaria que es el resultado de un déficit de TSH, como resultado de enfermedad en

la glándula hipofisiaria o déficit del factor liberador de tirotrópina.

Los factores que suelen causar hipotiroidismo son los siguientes:

Tabla No. 1 Causas del hipotiroidismo

- | |
|--|
| <p>1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO</p> <ul style="list-style-type: none">a) Mixedema Idiopático (Tiroiditis linfocítica crónica, variedad Atrófica)b) Destrucción del tejido tiroideoc) Destrucción del tejido por:
Cirugía, Yodo radiactivo, Radiación Externad) Hipotiroidismo inducido por fármacos
Tionamidas, Perclorato, Yoduros (Dosis Altas)e) Errores congénitos de la síntesis de hormonasf) Cretinismo endémico <p>2. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO</p> <ul style="list-style-type: none">a) Déficit de Tirotrópinab) Déficit de Hormonas liberadoras de tirotrópina |
|--|

2.2.1 Hipotiroidismo primario es causado por la disminución en la producción de hormonas por la glándula tiroidea.

La disminución o pérdida de la función tiroidea puede producirse durante la infancia o en la edad adulta y en tales casos tenemos: El hipotiroidismo infantil, mixedema, o hipotiroidismo espontáneo del adulto.

Este tipo de enfermedad puede ser originada por múltiples causas como: A) atrofia tiroidea espontánea o de causa idiopática: es la forma más frecuente en el grupo de adultos y generalmente es una enfermedad inmunológica, con historia familiar. B) aplasia del tejido:

es un tipo de hipotiroidismo congénito, que da lugar al cretinismo y se debe a la ausencia completa de tiroides o atrofia del tiroidea. C) destrucción tiroidea: se presenta generalmente cuando se realiza el tratamiento de la enfermedad de Graves con yodo radiactivo o por una tiroidectomía subtotal. D) sobredosificación de fármacos antitiroideos en tratamiento de hipertiroidismo. ^(55,7,16,17,22,34,37)

2.2.2 Hipotiroidismo Secundario. El Hipotiroidismo secundario puede producirse cuando existen condiciones orgánicas especiales, como insuficiencia de otras glándulas que se acompañan de una disminución de la secreción de tiroxina como consecuencia de la depresión fisiológica general.

Los estados hipotiroideos pueden resultar secundariamente del trastorno funcional primario de la hipófisis por deficiencia de la TSH o una deficiencia del factor liberador de la tirotropina. ^(26,27,34)

2.3. Características Clínicas.

En el hipotiroidismo las molestias no son muy específicas a la enfermedad. Los cambios son tan lentos, que a menudo ni el paciente ni la familia los perciben, los enfermos rara vez presentan síntomas y si la enfermedad es avanzada, los cambios aparecen bruscamente llegándose al diagnóstico.

La deficiencia de hormonas tiroideas afecta cada tejido corporal, de manera que los síntomas son múltiples. El hallazgo más importante, es la acumulación de glucosaminoglucanos (anticuerpos hialurónicos principalmente) en tejidos intersticiales. La acumulación de esta sustancia hidrofílica y el aumento en la permeabilidad capilar para la albúmina, origina edema intersticial que se observa principalmente en pie, músculo cardíaco y estriado. Esta acumulación se debe a un retardo en la destrucción de glucosaminoglucanos.

Otros signos comunes son: sequedad en la piel debido a la atrofia de las células epidérmicas, palidez difusa y decoloración amarillenta, como causa del aumento de concentración de carotenos en tejido y suero, por el bloqueo del paso metabólico del caroteno a vitamina A en el hígado; pelo frágil por la inhibición de la fase de crecimiento del ciclo piloso; hinchazón, debido a trastornos de excreción de agua y retención de sodio, asociado a una disminución en la filtración glomerular; anomalías cardiovasculares como el deterioro en la contracción muscular, bradicardia y disminución del gasto cardíaco manifestaciones que se pueden enmascarar como enfermedad primaria del miocardio o arteriosclerosis coronaria; ganancia de peso debido a la disminución del tránsito intestinal y estreñimiento, y disminución de la síntesis y degradación del colesterol, causada por la disminución de los receptores hepáticos para lipoproteínas de baja densidad, aumentando las concentraciones de colesterol. El hipotiroidismo impide la conversión de precursores del metabolismo periférico en estrógenos, lo cual trastorna la secreción de FSH y LH, causando síntomas como menorragia, metrorragia y en ocasiones amenorrea. Deterioro de la memoria, cambio de personalidad, con incremento del nerviosismo, intolerancia al frío, debilidad, lentitud física y mental.^(26,27,34)

2.4 DIAGNÓSTICO.

En el laboratorio el diagnóstico de Hipotiroidismo es muy sencillo y preciso. Se realiza un análisis sérico de TSH y de Tiroxina total o preferiblemente libre, o el índice de Tiroxina libre. El nivel sérico de TSH, está elevado en casos de Hipotiroidismo límite o subclínico. Existen diferentes técnicas como RIA, IRMA, quimioluminiscencia para ésta valoración hormonal.

- ? Radioinmunoanálisis (RIA): Es una prueba de inhibición competitiva, en donde un antígeno no marcado (presente en la muestra problema), inhibe por competición la unión del mismo antígeno radiomarcado, a su anticuerpo específico.

- ? Análisis inmunoradiométrico: En esta prueba, el ligando reacciona con un anticuerpo que se ha modificado sobre una superficie sólida, se añade un segundo anticuerpo radiomarcado que reacciona con el ligando en un sitio distinto.

- ? Quimioluminiscencia: Es un análisis quimioluminiscente en fase sólida. La fase sólida, una bola de poliestireno encerrada dentro de la unidad de reacción, está recubierta con un anticuerpo policlonal específico, al cual se le va a unir el antígeno, formando un complejo sandwich con el anticuerpo. El sustrato quimioluminiscente sufre hidrólisis en presencia de fosfatasa alcalina para generar un producto intermedio inestable, del cual resulta una emisión mantenida de luz.

La TSH es útil para el diagnóstico de hipertiroidismo e hipotiroidismo y para hacer seguimiento a pacientes con medicación tiroidea. Se aumenta en hipotiroidismo y durante la fase de recuperación de las enfermedades agudas; disminuye en hipertiroidismo e hipotiroidismo hipofisiario. Como el Hipotiroidismo secundario es el más raro, se detecta una TSH baja, se confirma con prueba de TRH y se determina Tiroxina sérica.

La concentración de T_4 libre, (FT_4I) se estima mediante el uso del índice de tiroxina libre (FT_4I que es el producto total de T_4 multiplicado por el porcentaje de T_4 marcada, captada por una resina, carbón, o anticuerpo añadido al suero), o medirse directamente por diálisis o por radioinmunovaloración; estas pruebas son confiables en personas con proteínas fijadoras de tiroxina normales. Aumenta en hipertiroidismo y disminuye en hipotiroidismo, y es confiable para la evaluación inicial de la enfermedad tiroidea.

La T_3 total puede medirse en suero mediante inmunovaloración con antisuero T_3 específico. La medición de T_3 total es más útil en el diagnóstico diferencial de hipertiroidismo porque se secreta más T_3 al iniciarse la enfermedad.

Las concentraciones séricas normales de tiroxina total o libre es un indicador en contra del hipotiroidismo, pero no es confiable como la TSH sérica, porque en el síndrome eutiroideo se observan concentraciones bajas de tiroxina. La triyodotironina sérica permanece dentro de los límites normales durante algún tiempo en el desarrollo del hipotiroidismo, ya que la glándula secreta más cantidad de esta hormona cuando está estimulada por la TSH y también debido a que los tejidos periféricos aumentan la conversión de tiroxina a triyodotironina durante el déficit de tiroxina.(Fig. 6). (2,6,8,9,13,41,16,19)

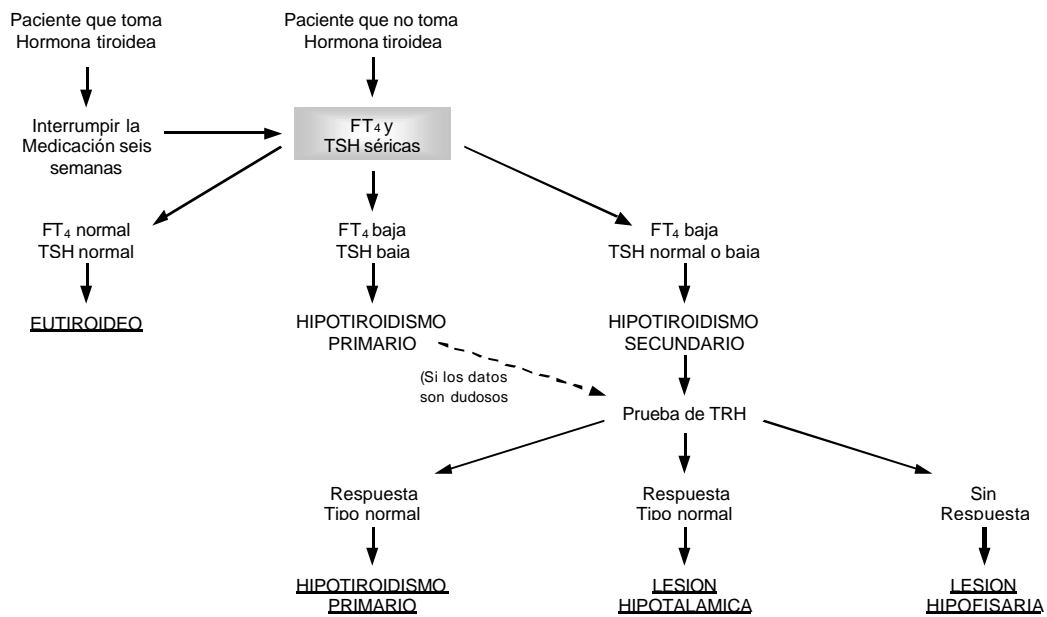


Figura 6. Diagnóstico de Hipotiroidismo. Reproducida de Greenspan Francis. Endocrinología Basica y Clínica.

3. OLIGOELEMENTOS

Los oligoelementos constituyen un grupo de micronutrientes presentes en el organismo en cantidades muy pequeñas y son indispensables para el crecimiento y desarrollo del organismo, en algunos casos están relacionados con sistemas enzimáticos, formando parte de ellos o actuando como cofactores de diversas reacciones,. Algunos elementos aceptan o donan electrones en reacciones de oxidación - reducción y otros tienen un importante papel estructural como constituyente de moléculas biológicas vitales.

Se les denomina elementos traza, cuando son relacionados con el análisis de la detección de concentraciones en partes por millón (ppm).

Los oligoelementos que están relacionados con la salud humana constituyen el grupo de elementos traza esenciales: cobalto (Co), cobre (Cu), cromo (Cr), yodo (I), hierro (Fe), manganeso (Mn), molibdeno (Mo), selenio (Se) y zinc (Zn). Cada elemento tiene

una gama de acciones que depende de la dosis y el estado nutricional del receptor con respecto al elemento.

Los oligoelementos tienen un nivel normal de concentración en cada compartimento del organismo. Ese nivel se define como la cantidad adecuada del elemento que garantiza el desempeño de las funciones biológicas del organismo. Cantidades crecientes originan una respuesta biológica cada vez mayor, después de la cual ingestiones mayores pueden producir efectos farmacológicos y por último toxicidad. ^(11,25)

3.1 COBRE

El cobre es uno de los primeros oligoelementos relacionados con los sistemas biológicos, por su participación en reacciones redox de la cadena respiratoria. Las concentraciones de cobre son más altas en hígado, cerebro, corazón y riñón. En el músculo su concentración es bajo, pero debido a su gran masa contiene el 40% del total de cobre en el cuerpo. Casi el 90% del cobre del plasma se encuentra unido a la ceruloplasmina, el resto a la albúmina, transcupreina y aminoácidos.

La absorción de cobre se realiza en el intestino delgado por transporte activo y pasivo. La albúmina se une débilmente al cobre para ser transportado hacia el hígado, donde se incorpora a la ceruloplasmina para luego ser llevado a los tejidos y ser utilizado en la síntesis de otras proteínas. Normalmente se excreta por la bilis de 2 a 3 mg/día. ^(11,25)

Tabla 2. Contenido de

Alimentos	
Hígado de Res, Frito 90g	2.4
Nueces de la India, Secas, Tostadas, 1/4 de taza	0.8
Guisantes secos, Cocidos, 1/2 taza	0.7
Melazas, 2C	0.6
Semillas de girasol, 1/4 de taza	0.5
Jugo V-8, 1 taza	0.5
Tofu, duro, 1/2 taza	0.5
Habichuelas, refritas, 1/2 taza	0.5
Desayuno Instantaneo, Fortificado, 1 sobre	0.5
Cocoa en polvo, 2C	0.4
Ciruelas, Secas, 10	0.4
Salmon, horneado, 90gr	0.3
Mantequilla de Sésamo, 1C	0.2
Pizza, de queso, 1/8 de 40 cm	0.2
Pan, Trigo entero, 1 rebanada	0.1
Leche con chocolate, 30g	0.1
Leche, 2% de Grasa, 1 taza	0.1

3.1.1 Bioquímica y

El cobre desempeña un papel importante en la parte transportadora de electrones. Forma parte de la citocromo oxidasa que oxida el citocromo C reducido por el oxígeno molecular a agua. Sin el funcionamiento correcto no se podría generar la energía para el metabolismo.

El 90% del cobre que circula en el plasma está unido a la ceruloplasmina, molécula que contiene ocho átomos de cobre y tiene actividad ferroxidasa; es necesaria para la oxidación del hierro, que luego es almacenado en el hígado y en la médula ósea; este paso es importante en la liberación y transferencia de la transferrina, para posteriormente pasar a los eritrocitos desarrollados en la médula ósea.

La tirosinasa, otra cuproenzima con actividad oxidasa, cataliza los pasos de oxidación de tirosina a melanina. Las superóxido dismutasa mitocondriales o citosólicas (cerebrocupreina, eritrocupreina hepatocupreina) son enzimas que contienen cobre y catalizan la dismutación de radicales libres de superóxido con la formación de oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno. Su papel fundamental es evitar daños irreparables en el sistema celular. ^(1,4,11,24)

3.1.2 Deficiencia del Cobre. La causa fundamental de deficiencia es resultado de una ingesta dietética insuficiente o inadecuada, aunque se han asociado otros estados deficitarios a síndromes de mala absorción intestinal o anormalidades del metabolismo del cobre como el síndrome de Menkes, en el que existe una alteración en el transporte de este oligoelemento a través de la mucosa intestinal. Otras posibles pérdidas se pueden relacionar en sus interacciones con la fibra, el zinc o el hierro aportado en la dieta. ^(11,25)

3.1.3 Manifestaciones Clínicas. Las primeras manifestaciones clínicas de la deficiencia de cobre son una anemia hipocrómica debido a la alteración en la actividad de la ceruloplasmina, que induce defectos en la movilización y en la utilización del hierro intracelular, osteoporosis acompañado de retraso de edad ósea, debido a la carencia de aminoxidasas necesarias para la formación de colágeno. Otros signos como palidez, disminución en la pigmentación de la piel y pelo, lesiones epidérmicas, retraso del crecimiento, diarrea, retraso psicomotor, falta de respuesta visual y episodios de apnea. La enfermedad de Menkes, hereditaria, ligada al cromosoma X, representativa de todas las

manifestaciones claras de la deficiencia de cobre por la falta de disponibilidad de este elemento en la síntesis de ceruloplasmina. ^(11,25)

3.1.4 Toxicidad. La toxicidad del cobre puede originarse tras la ingesta de sales de cobre, los síntomas son náuseas y vómito de coloración verde azulada, sabor metálico, dolor epigástrico y diarrea, algunas veces aparece ictericia y hepatoesplenomegalia. La exposición continua puede causar cirrosis. ^(11,25)

3.2 ZINC

El Zinc se distribuye ampliamente en los reinos vegetal y animal y ocupa el segundo lugar en abundancia después del hierro. En el adulto existen 2 a 3 g. de Zinc y las concentraciones mas elevadas se encuentran en el hígado, músculo voluntario, hueso y páncreas. Hay otros tejidos con concentraciones altas, entre ellas diversas partes del ojo (Iris, Retina, y Coroides), la próstata, espermatozoos, pelo y uñas.

La sangre total humana contiene aproximadamente 900 µg de zinc/100 ml. La concentración normal de zinc en suero es de 55 - 120 µg/100 ml. ^(11,25)

3.2.1 Absorción. El transporte de zinc se logra a través de las células llamadas borde de cepillo en la mucosa del intestino que se une a este mineral.

La albúmina es el principal transportador en el plasma, aunque parte del zinc es transportado por la transferrina y la macroglobulina alfa-2. El zinc varía en respuesta a

ingestiones dietéticas bajas y factores fisiológicos, como lesiones e inflamaciones. Los valores de zinc en plasma disminuyen un 50% en la respuesta de fase aguda a lesiones, quizá por su secuestro hepático.

La fibra o fitatos disminuyen la absorción de zinc. La disponibilidad de zinc para la absorción está disminuida por el ácido fítico, un compuesto de almacenamiento de fósforo de la semillas de una planta que conforman complejos insolubles zinc-fitato. Dosis de cobre mas altas de las fisiológicas inhiben la absorción de zinc. El hierro también compite con el zinc para su absorción. Así mismo, muchos complementos de vitaminas en proporciones de hierro con zinc 3:1 disminuye la captación de zinc. Por otra parte, las dosis altas de zinc deterioran la absorción de hierro del sulfato ferroso, que es la forma que suele encontrarse en los complementos de vitaminas y minerales. ^(24,29,30)

La absorción de zinc en animales aumenta por la glucosa o lactosa y la proteína de soja administrada sola o combinada con carne.

En personas normales el zinc se elimina casi por completo por las heces. Hay un aumento de su eliminación urinaria en la inanición y en pacientes con nefrosis, diabetes, alcoholismo, cirrosis hepática, y porfiria.

3.2.2 Bioquímica y Funciones Metabólicas. El zinc participa en reacciones relacionadas con la síntesis o degradación de metabolitos, como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

El zinc juega un papel importante en procesos bioquímicos y como metaloenzima en la anhidrasa carbónica. Se conoce más de 200 metaloenzimas entre las que se pueden incluir fosfatasa, carboxipeptidasas, aldolasas, aminopeptidasas, fosfatasa alcalina, timidín quinasa y numerosas deshidrogenasas que intervienen en múltiples procesos metabólicos. En éstas y otras metaloenzimas de zinc, dicho metal es esencial para la función catalítica, y la integridad estructural de la molécula, o ambas.

El zinc está presente en las estructuras subnucleares y es trasladado hacia y desde el nucléolo, el huso mitótico y los cromosomas en cada fase de la mitosis. En la deficiencia de zinc, la progresión de la célula a través de las diferentes fases de la mitosis (G0, G1, S, G2) está alterada.

El zinc abunda en el núcleo en donde estabiliza la estructura del ácido ribonucleico y desoxirribonucleico y es necesario para la actividad de la RNA polimerasa importante en la división celular; desempeña un papel importante como estabilizador de las membranas celulares y citoplasmáticas. ^(29,30,33)

Tabla No. 3. Funciones

FUNCIONES METABOLICAS
METALOENZIMAS
• Síntesis, catabolismo y regulación Metaloproteínas y metalotioneínas
Expresión genética
• Zinc fingers
Metabolismo de ácidos nucleicos
• Regulación de la síntesis y catabolismo de ARN y ADN
• Formación normal de polisoras
Crecimiento, reparación y replicación celular
Metabolismo de la glucosa
• Solubilidad de la insulina
Metabolismo de los lípidos
• Metabolismo de los ácidos grasos esenciales
Metabolismo de las proteínas
• Síntesis y catabolismo proteico
Sistemas inmunológico
• Quimiotaxis normal del macrófago (monocito – neutrófilo)
• Funcionalismo normal de la inmunidad celular
Hormonas (producción, almacenamiento y secreción)
• Hormona del crecimiento
• Hormonas sexuales
• Prolactina
• Hormonas tiroideas
• Glucocorticoides
Estabilización membranas celulares y citoplasmáticas
Gusto y apetito
Visión normal
Cicatrización heridas
Desarrollo esquelético

3.2.3 Nutrición. La ingesta recomendada para adolescentes y adultos es de 15 mg/día. Debido al peso corporal menor de estos grupos de edad, la ingestión de zinc es de 12 mg/día; para lactantes es de 5 mg/día durante el primer año de vida.

Los anticonceptivos orales alteran la distribución de zinc; sin embargo, no existen pruebas que indiquen que estas modificaciones cambien las necesidades de la dieta.

La carne, el pescado, la aves y la leche y productos lácteos, proporcionan el 80% del total del zinc de la dieta. Las ostras, ostras del este y del pacífico, la carne, hígado, queso, cereales de grano entero, habichuelas secas y la leche (11,25)

Tabla No. 4. Contenido de zinc en alimentos

Alimentos	mg
Ostras del este 1/2 taza	113.0
Ostras del pacifico 1/2 taza	21.0
Germen de trigo tostado 1/4 taza	4.7
Carne molida magra 90 g	4.6
Hígado de res frito 90 g	4.6
Pavo, carne negra, al horno	3.88
Desayuno instantáneo 1 sobre	3.0
Enchilada de carne 1	2.3
Habichuela al horno con puerco, 1/2 taza	1.9
Queso, ricotta, semidescremado 1/2 taza	1.7
Pacanas 1/4 de taza	1.6
Tahini (mantequilla de sesamo) 1 C	1.6
Mani, seco tostado, 1/4 de taza	1.4
Cangrejo, de lata 1/4 de taza	1.3
Arroz wilds cocido, 1/2 taza	1.1
Almejas de lata 1/4 de taza	1.1
Langosta cocida 1/2 taza	1.1
Queso edam 30 g	1.1
Leche 2% de grasa, 1 taza	1.0
Pollo, pechuga al horno, 1	1.0
Nueces inglesas 1/4 de taza	0.8
Pan de jengibre. 1 pieza	0.6
Huevo, 1	0.6
Salmón al horno, 30 g	0.4

* Tomado de ISDA: Composition of foods, USDA Handbook No. Washington, D.C.

3.2.4 Manifestaciones

Las manifestaciones de deficiencia nutricional de zinc son muy diversas y expresadas en alteraciones metabólicas.

Su déficit va asociado a retraso en el crecimiento, alteraciones cutáneas, anomalías inmunológicas, pérdida del apetito, trastornos intestinales, bajo peso, malformaciones congénitas y elevada incidencia de muerte fetal. El retraso en la velocidad de crecimiento es uno de los signos más precoces y en ocasiones el único que permite sospechar la alteración.^(11,25)

3.2.5 TOXICIDAD

La ingestión oral de grandes cantidades de zinc puede provocar vómito, dolor abdominal, deshidratación, letargia, incoordinación muscular y aumento de las concentraciones séricas de amilasa y lipasa. Por vía parenteral la intoxicación puede causar falla renal y muerte.
(11,25)

4. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA

4.1 FUNDAMENTO

La espectrofotometría de absorción atómica es una técnica analítica para determinar la concentración de un elemento metálico, ésta comprende el estudio de la absorción de energía radiante (regiones uv y visible), por átomos neutros en estado gaseoso.

Cada elemento tiene su propio espectro de emisión y absorción. El elemento de interés en la muestra se libera como gas atómico. Esta liberación siempre se efectúa quemando la muestra en una llama colocándola en un estado no combinado, no ionizado y en su mínimo estado de energía. En estas condiciones el elemento que se está analizando absorbe una radiación emitida en líneas discretas que se logran generalmente de la fuente de energía radiante, que son las lámparas de cátodo hueco que están diseñadas con el mismo elemento que se va a analizar, la cual emite el espectro del elemento buscado que cuando son excitados los átomos de lámpara producen un vapor que emite un rayo de luz

monocromática de la misma longitud de onda que la que absorben los átomos de ese elemento, lo que se relaciona con la concentración del elemento de interés.

La luz procedente de la lámpara, se hace pasar por una llama donde se encuentran los átomos que quieren medirse en su estado fundamental. Parte de la radiación es absorbida por los átomos del elemento que pasan a un estado excitado, durante este proceso pierden parte de la intensidad de la radiación, de esta manera la adición de la muestra a la llama produce un descenso en la intensidad de la radiación que es directamente proporcional a la concentración del elemento presente en la muestra.

4.2 COMPONENTES DEL ESPECTROFOTOMETRO

FUENTE DE ENERGIA RADIANTE: Lámpara de cátodo hueco, consta de dos electrodos introducidos en una ampolla de vidrio llena de un gas inerte como el argón o el neón. En el extremo opuesto a los electrodos hay una ventana de cuarzo, transparente a la radiación emitida. El cátodo de la lámpara tiene forma de copa, el cual está construido con el elemento que quiere medirse.

NEBULIZADOR: Dispositivo por el cual la muestra es aspirada, atomizada y luego llevada a la llama. Esta cámara está compuesta por un orificio de entrada de aire comprimido, gas combustible, drenaje y capilar de aspiración de la muestra.

QUEMADOR: Lugar donde los átomos en su estado fundamental absorben energía radiante que llega a la lámpara.

MONOCROMADOR: Selecciona la longitud de onda que llega al detector. Se debe ubicar de modo que permita separar la línea de absorción del elemento de otras líneas de emisión, principalmente la de los gases de la llama. Deja pasar la línea de resonancia y bloquea las líneas no resonantes más próximas para poder lograr una curva de trabajo lineal.

4.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS

Sensible

Aplicable a cualquier elemento

Buena linealidad

DESVENTAJAS

Alto costo

Inconveniente por uso de gases

Fluctuación de la temperatura de la llama

5. JUSTIFICACION

El propósito de este estudio es conocer si las concentraciones de cobre y zinc se encuentran alterados en pacientes con hipotiroidismo primario.

El hipotiroidismo es una enfermedad sistémica, resultante del déficit de la glándula tiroidea, para mantener sus rendimientos totales diarios y las concentraciones en plasma de las dos hormonas necesarias para la salud.

La incidencia del hipotiroidismo entre las admisiones totales de diversos y grandes hospitales, oscila entre 0.01 y 0.08% que viene a ser aproximadamente un paciente por cada 8, ésto posiblemente representa la incidencia del hipotiroidismo grave, pero la incidencia del hipotiroidismo en todos sus grados de intensidad en la población en general, es virtualmente imposible de calibrar debido a la dificultad del diagnóstico.

La condición de deficiencia de hormonas ocasiona una serie de cambios fisiopatológicos, basados en la disminución de la velocidad de los procesos metabólicos del organismo,

relacionados a diferentes niveles del ser vivo como: digestivos, neurológicos, cardiovasculares, renales, oculares, Etc.

Una de las alteraciones importantes en el paciente hipotiroideo se dá a nivel gastrointestinal, afectando sus funciones de motilidad y absorción; ésto podría conllevar a una deficiencia en la absorción de nutriente como el cobre y el zinc, disminuyendo posiblemente sus concentraciones que pueden influir en un mal funcionamiento .

Por estas razones, es importante conocer si existen variaciones de cobre y zinc en pacientes con hipotiroidismo primario, ya que puede ser una buena fuente de información para el personal médico, poner en evidencia la necesidad de suministrar suplemento vitamínicos que contengan el mineral que el paciente requiere.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar y correlacionar los niveles séricos de cobre (Cu) y zinc (Zn) mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica, en pacientes con hipotiroidismo primario y pacientes “normales”.

6.2 Objetivos Específicos

- ? Medir las concentraciones séricas de cobre y zinc en pacientes hipotiroideos y pacientes normales.**
- ? Definir los rangos de valores de cobre (Cu) y Zinc (Zn) séricos en pacientes con hipotiroidismo y pacientes normales.

? Correlacionar las concentraciones séricas obtenidas en el grupo de individuos hipotiroideos con los valores de los pacientes normales.

7. MATERIALES Y METODOS

El presente estudio describe el aumento o disminución de cobre y zinc en 92 pacientes, 46 de éstos con un diagnóstico de Hipotiroidismo primario cuyos niveles de TSH y T₄ se encontraban por encima del rango normal según reportes médicos y de laboratorio, y los otros 46 fueron pacientes “normales”. El grupo de pacientes hipotiroideos fue seleccionado en Centro Médico Saint Louis de la ciudad de Bogotá en el período comprendido entre octubre del 2001 a febrero del 2002, cumpliendo ciertos criterios de exclusión e inclusión para este estudio. (Anexo 1)

7.1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Grupo I. Pacientes Hipotiroideos

- ? **Se excluyen pacientes con valores bajos de TSH y T₄.**
- ? **Pacientes con hipotiroidismo secundario.**
- ? **Pacientes con terapia de sustitución que contenga cobre y zinc.**
- ? **Pacientes que estuvieron cursando episodio de diarrea en la semana anterior al momento de inclusión al estudio.**
- ? **Pacientes que sufrieran de estenosis coronaria, infarto de miocardio, enfermedad renal o enfermedad hepática**
- ? **Pacientes que están en embarazo o toman anticonceptivos.**

Grupo II. Pacientes "Normales"

- ? **Pacientes que no cumplieran con los criterios clínicos de un buen estado de salud.**
- ? **Que estuvieran consumiendo suplemento vitamínico.**
- ? **Pacientes que presentaron diarrea en la semana anterior, al momento de inclusión en el estudio.**

- ? **Pacientes que sufrieran de angina de pecho, infarto de miocardio, enfermedad renal o enfermedad hepática**
- ? **Pacientes que están en embarazo o toman anticonceptivos**

7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo I. Pacientes con Hipotiroidismo

- ? **Hombres y Mujeres con edad entre los 15 y 70 años atendidas con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo para lo cual se utilizaron como base diagnóstica reportes de laboratorio e historia clínica.**
- ? **Pacientes que no estaban recibiendo ningún tipo de terapia hormonal o de sustitución que tuviese cobre y zinc.**

Grupo II. Pacientes “Normales”

- ? **Hombres y mujeres entre los 15 y 70 años**
- ? **Que cumplieron con criterios clínicos de buen estado de salud.**
- ? **Pacientes que no estuvieran recibiendo ningún tipo de suplemento que contuviera cobre y zinc.**
- ? **Pacientes con niveles de TSH normal.**

Las variables utilizadas para este estudio fueron:

? Variables Independientes: **edad, dieta.**

? Variables dependientes: **concentraciones de cobre y zinc.**

7.3 PROCEDIMIENTO

Para la realización de este estudio, se tomó un tamaño de muestra de 46 pacientes, teniendo en cuenta las estadísticas de 1997, (asistencia de consulta e ingreso hospitalario de pacientes con hipotiroidismo entre los 15 y 70 años en la

ciudad de Bogotá D.C.) facilitada por el ministerio de salud utilizando las siguiente fórmula:

$$n = \frac{N ?^2}{(N-1) (E/2)^2 + ?^2}$$

Donde **n**= Tamaño de la muestra

N= Tamaño del universo (Tomado de la estadística de 1997
Ministerio de Salud)

?²= Varianza TSH (Datos obtenidos de un muestreo piloto de
valores de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario).

E= Error probable

Para la selección de muestras de pacientes con hipotiroidismo se tuvieron en cuenta rango de edad entre los 15 y 70 años, valores de TSH y T_4 altos y diagnóstico de hipotiroidismo establecido por el endocrinólogo, reportados en las historias clínicas. En la selección de muestras del grupo control se escogieron personas con edad entre los 15 y 70 años consideradas “sanas” de acuerdo con la encuesta hecha previamente. (Anexo 1)

A medida que se recolectaron las muestras, éstas se congelaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta completar la totalidad de los sueros de pacientes hipotiroideos y pacientes “normales”.

Una vez recolectadas las muestra se procedió a medir la TSH de los sueros de pacientes “normales” para descartar alguna patología relacionada con el tiroides. Estas mediciones se realizaron en el Analizador Automático IMMULITE, El IMMULITE TSH mediante un análisis enzimoimmunométrico quimioluminiscente en fase sólida.

La técnica analítica aplicada para la determinación de cobre y zinc en los sueros de pacientes con hipotiroidismo y pacientes “sanos” fue la espectrofotometría de absorción atómica con llama. Esta técnica se fundamenta en que la emisión de luz de una lámpara de cátodo hueco de cobre y zinc, es absorbida por los átomos en estado fundamental en una llama delgada de aire-acetileno; la luz absorbida es directamente

proporcional a la concentración de átomos en estado gaseoso y, en consecuencia, a la concentración de cobre o zinc en la solución.

? Procedimiento Para Muestras de Cobre

Para realizar las mediciones de cobre, se desproteinizaron las muestras con ácido tricloroacético: se colocó en cada tubo 1 ml de suero mas 1 ml de ácido tricloroacético (ATA) al 20% p/v. Posteriormente se llevaron las muestras a Baño de María durante 15 min a 90 °C para acelerar la desproteinización, se centrifugó a 1000 RPM durante 10 min. El sobrenadante de cada muestra se pasó a otro tubo y se completó a 2 ml con agua desionizada.

Se hizo un stock de aproximadamente 100 ppm empleando como reactivo sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). A partir de esta solución, se realizaron 2 patrones de 1 y 2 ppm, agregándole a cada patrón 1 ml de ATA al 20% p/v y completando a 100 ml con agua desionizada.

Se utilizó una solución blanco de ácido tricloroacético más agua desionizada y se acondicionó al equipo para sus respectivas lecturas. (Tabla 5)

? Procedimiento para Muestras de Zinc

Para realizar las lecturas de zinc, se colocó 1 ml de suero y se diluyó hasta 5 ml con agua desionizada.

Se preparó un stock de 100 ppm aproximadamente, utilizando como reactivo cloruro de zinc ($ZnCl_2$) y a partir de esta solución prepararon dos patrones con concentraciones de 0.5 y 1 ppm. A cada patrón se adicionaron 1 ml de glicerol para ajustar la viscosidad y se completaron a 100 ml con agua desionizada.

Se utilizó como blanco una solución de glicerol más agua desionizada y se ajustó el equipo para realizar las lecturas.(Tabla 5)

Tabla No. 5. Condiciones

	Cobre	zinc
Aire	9 L/min	9 L/min
Acetileno	2 L	2 L
Corriente de lampara	5 mA	3.5 mA
Altura del quemador	6 mm	6 mm
Rendija	3.8 Armstrong	3.8 Armstrong

Las lecturas se realizaron para cada uno de los patrones, en las 46 muestras de pacientes con enfermedad renal crónica y las 46 muestras de pacientes normales. A partir de una curva de calibración que se elaboró con las concentraciones de los patrones y sus respectivas absorbancias, se obtuvieron las concentraciones séricas de cobre y zinc de cada paciente.

Para el análisis estadístico de este estudio, se manejó el paquete SPSS 10.1 (paquete estadístico para ciencias), utilizando herramientas como promedio: desviación estándar, valores máximo y mínimo para las variables numéricas, frecuencia y tabulación para las variables de tipo categórico. Para evaluar diferencias en las características, se realizó chi-cuadrado y para determinar diferencias entre los grupos y su interacción con las variables sexo, se empleó análisis de varianza a dos entradas (ANOVA).

8. RESULTADOS

Se utilizó un grupo de trabajo compuesto por 46 pacientes sanos con edades entre los 15 y 55 años. integrado por 34 mujeres y 12 hombres. Así mismo, se tomaron 46 pacientes con hipotiroidismo primario con edades entre los 17 y 64 años, compuestos por 38 mujeres y 8 hombres. (Figura 7)

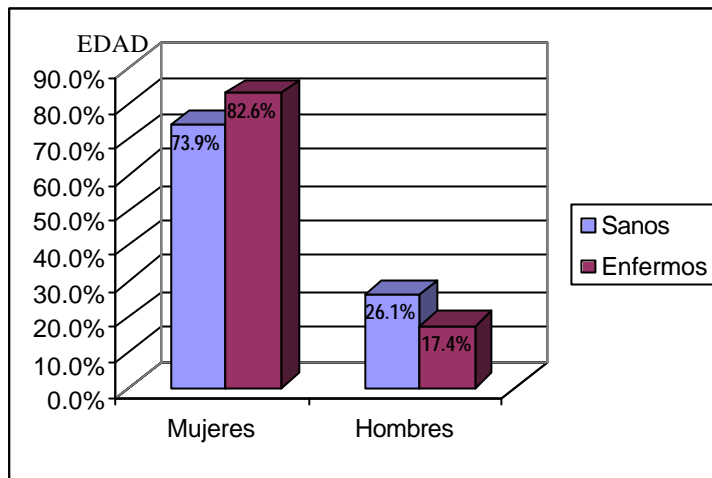
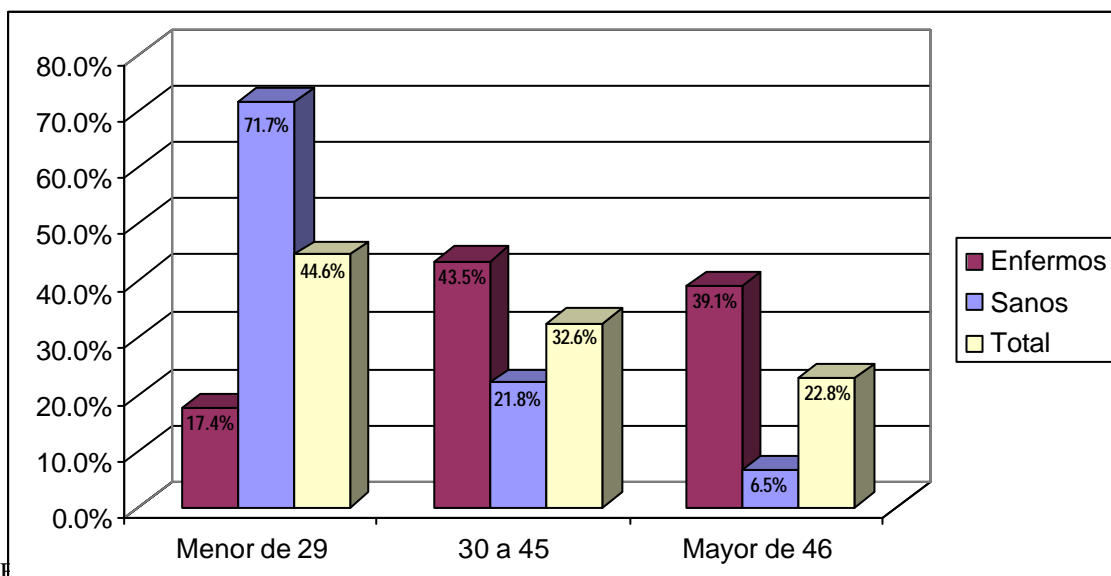


Figura 7. Promedio de edades en Paciente con Hipotiroidismo y Pacientes sanos

La variable edad fue dividida en tres grupos, tanto en los pacientes sanos como en los pacientes hipotiroideos, notándose que el mayor porcentaje de enfermos se presentó en el grupo entre los 30 y 45 años seguido del grupo con edades mayores a 46 años y por último el grupo menor de 29 años. Para comparar los promedios de edad entre los pacientes sanos y con hipotiroidismo se realizó una prueba de chi-cuadrado obteniendo una diferencia significativa entre estos dos grupos ($p < 0.05$).



pacientes enfermos tiene antecedentes familiares de hipotiroidismo, encontrándose una diferencia significativa ($p>0.005$) en estos grupos. (Figura 9)

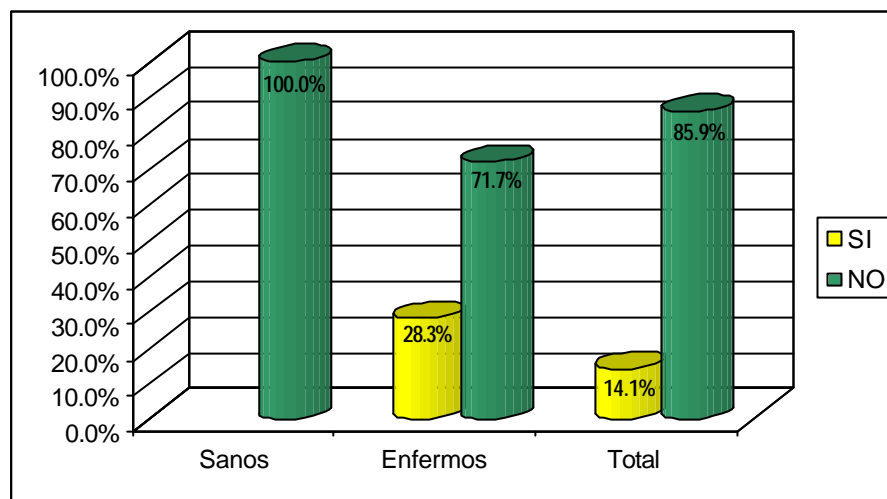


Figura 9. Antecedentes Familiares de Hipotiroidismo

Al analizar las concentraciones de zinc y cobre, se encontró que los niveles de zinc en los pacientes enfermos están dentro de los valores normales, al igual que los pacientes del grupo control, con unas medias de 112.52 y 87,43 respectivamente. (Tabla 7). La tabla número 6 nos muestra que no existe una diferencia significativa ($p<0.05$).

Tabla No. 6. Niveles de significancia de las variables en estudio.

Fuente	Variable Dependiente	Suma de Cuadrados Tipo	GI	Media Cuadrática	F	Significación
--------	----------------------	------------------------	----	------------------	---	---------------

		III		a		
Grupo	TSH μ U/mL	6614.576	1	6614.576	27.072	0.000
	Cu en μ g/dl	8869.973	1	8869.973	18.736	0.000
	Zn en μ g/dl	15.714	1	15.714	0.003	0.959
Sexo	TSH μ U/mL	1363.304	1	1363.304	5.580	0.020
	Cu en μ g/dl	1183.365	1	1183.365	2.500	0.117
	ZN en μ g/dl	14381.565	1	14381.565	2.448	0.121
Grupo * Sexo	TSH μ U/mL	1315.034	1	1315.034	5.382	0.023
	Cu en μ g/dl	24.054	1	24.054	0.051	0.822
	ZN en μ g/dl	25435.070	1	25435.070	4.330	0.040

Tabla No.7 Medias de edad, TSH, cobre y zinc de pacientes hipotiroideos y “normales”

Grupo		Edad	TSh μ U/ML	Cu en μ g/dl	Zn en μ g/dl
Enfermos	Media	41.39	28.906	64.72	112.52
	N	46	46	46	46
	Desv. Tip	11.744	22.9934	20.584	28.462
	Mínimo	17	3.6	27	66
	Máximo	64	90	128	200
Sanos	Media	27.35	1.919	87.43	76.5
	N	46	46	46	46
	Desv. Tip	9.051	1.0195	22.987	30.200
	Mínimo	15	0.3	62	56
	Máximo	55	4.2	146	122
Total	Media	34.37	15.402	76.08	94.5
	N	92	92	92	92
	Desv. Tip	12.592	21.1197	24.521	32.415
	Mínimo	15	0.3	27	56
	Máximo	64	90	146	122

Los niveles séricos de cobre en los pacientes hipotiroideos, mostraron una disminución con relación a los valores obtenidos en los controles, con una media de 64.72 y 87.43 respectivamente.

(Tabla 7). En estos grupos se evidenció una diferencia significativa ($p > 0.05$). (Tabla 6)

Las concentraciones séricas de cobre tanto en mujeres sanas como hipotiroideas, fueron significativamente mayores a comparación con las de los hombres: en mujeres hipotiroideas se observa una media de 66 $\mu\text{g}/\text{dl}$ a diferencia de los hombres que

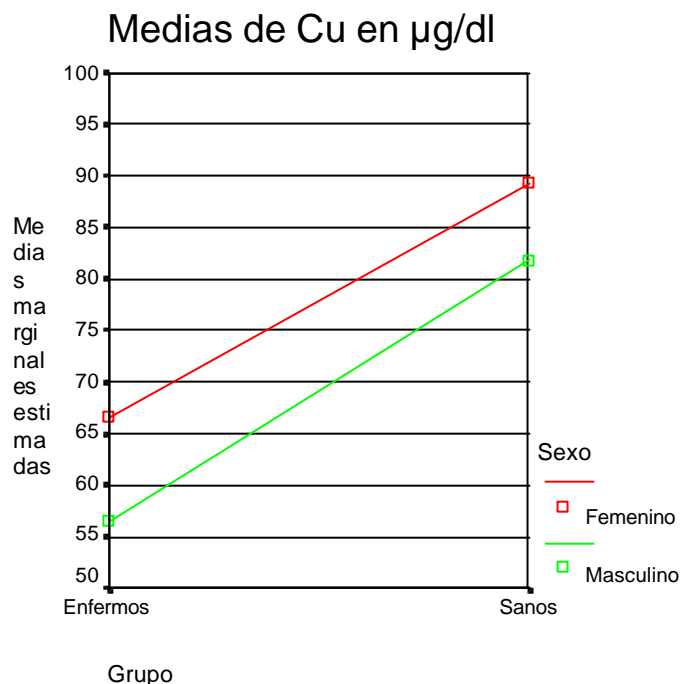


Figura 10. Medias de Cobre en pacientes con hipotiroidismo y pacientes Sanos

presenta una media de 56 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y en pacientes sanas se estima una media de 89 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y en los hombres de 82 $\mu\text{g}/\text{dl}$. (Figura 10)

Por otro lado, los resultados de zinc mostraron que las mujeres hipotiroideas presentan mayores concentraciones de zinc con una media alrededor de 115 $\mu\text{g}/\text{dl}$, a comparación con la de los hombres de éste mismo grupo que fueron de aproximadamente

105 $\mu\text{g}/\text{dl}$, a diferencia de los resultados observados en los pacientes normales, donde las concentraciones de zinc fueron mayores en hombre con una media de 145 $\mu\text{g}/\text{dl}$, con respecto a las mujeres con una media de 72 $\mu\text{g}/\text{dl}$. (Figura 11)

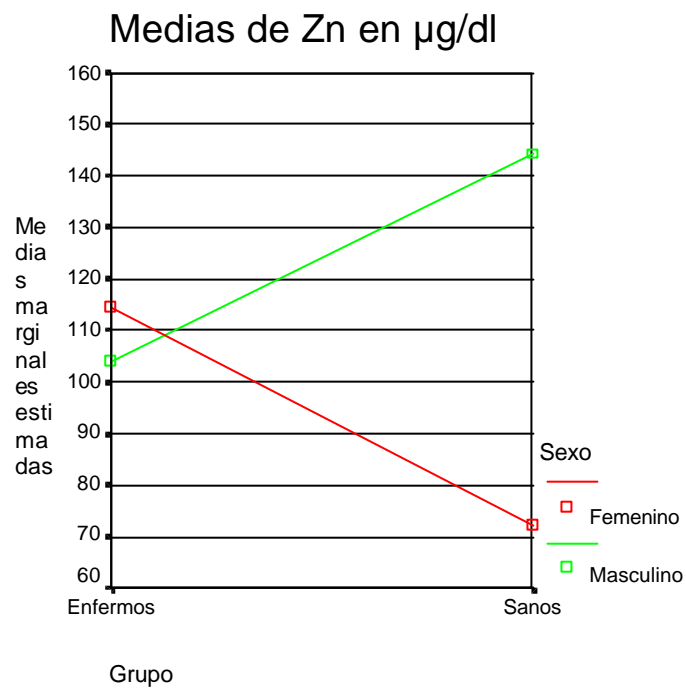


Figura 11. Medias de Zinc en pacientes con hipotiroidismo y pacientes Sanos

9. DISCUSIÓN

En este estudio se realizaron las valoraciones de los oligoelementos (cobre–zinc), en un grupo de pacientes hipotiroideos (n=46), de los cuales 8 eran hombres y 38 mujeres. Adicionalmente se comparó con un grupo control (n=46) que no presentaban hipotiroidismo.

Dentro del presente estudio se observó que la incidencia de hipotiroidismo tiende a ser mayor en mujeres que en hombres. Así mismo, estudios realizados por la Commision of the Clinical Society of London, Ayala y colaboradores en el año 2000, afirman que el 80% de los pacientes con esta enfermedad han sido mujeres. Los estudios realizados hasta el momento no han encontrado una causa que pueda explicar estos resultados.

Al relacionar los valores de pacientes hipotiroideos con la edad, se mostró que hay mayor prevalencia de la enfermedad en el

grupo de edades entre los 30 a 45 años, sin que esto quiera decir que en los demás grupos el número de pacientes enfermos no sea significativo. Estudios como los de Kuusi (1988), Mithal (1990). Chen (2000) y colaboradores, muestran trabajos realizados con pacientes hipotiroideos con edades entre 30 y 40 años, debido a que es una enfermedad que se presenta en su mayoría en pacientes entre los 30 y 60 años, aunque esta sea una enfermedad que puede aparecer desde el nacimiento hasta la vejez.

Utilizando la prueba de chi-cuadrado, se quiso relacionar si los pacientes enfermos presentan antecedentes familiares, obteniéndose una diferencia significativa ($p > 0.05$) en este grupo, cuyo resultado evidencia que el hipotiroidismo puede ser congénito, ya que un porcentaje de mujeres en edad fértil, presentan enfermedad autoinmune, encontrándose anticuerpos antiperoxidasa, anticuerpo contra el receptor de TSH y anticuerpos antitiroglobulina. Investigaciones recientes dan a conocer que la historia familiar de enfermedad autoinmune indica

que hay una predisposición mayor a sufrir la enfermedad. Ayala (2000).

Los valores de referencia para el cobre oscila entre 65 a 145 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y para zinc entre 55 a 120 $\mu\text{g}/\text{dl}$. En este estudio se estableció un rango de niveles séricos de cobre para la población “normal” de 62 a 146 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y para zinc de 56 a 122 $\mu\text{g}/\text{dl}$, lo cual indicó que los resultados fueron acordes con la teoría existente hasta el momento. Mohan (1998)

Los niveles de cobre séricos se encontraron disminuidos en pacientes hipotiroideos con rango entre 27 y 128 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con un promedio de 64.72 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Estudios realizados por Chen y colaboradores, muestran que los niveles de cobre están elevados en pacientes hipotiroideos, lo cual contradice éste estudio, en contraste con estudios realizados por Aihara y colaboradores que afirman que la deficiencia de cobre en esta enfermedad, se puede deber a deficiencia dietaria y daños a nivel intestinal, lo cual corresponde a una manifestación clínica de un hipotiroidismo en un estado avanzado. Los resultados no se pueden comparar con

la investigación hecha por Ahiara debido a que el grupo de pacientes hipotiroideos con que se trabajó no presentaban daños a nivel gastrointestinal. Una explicación puede ser, que las manifestaciones clínicas en el hipotiroidismo son lentas y no específicas, lo cual podría indicar que el paciente puede estar iniciando una alteración en procesos de absorción a nivel intestinal, alterando valores séricos de algunas sustancias esenciales , en este caso el cobre.

Por otra parte, las concentraciones de cobre tanto en mujeres sanas como hipotiroideas, fue significativamente mayor en comparación con la de los hombres; estos resultados no tienen explicación clara, ya que en la literatura se afirma que los requerimientos para ambos sexos es igual.

Los niveles séricos de zinc en pacientes hipotiroideos, se encontraron dentro de los valores normales, ya que pueden estar consumiendo los requerimientos básicos de zinc. Estudios realizados por Singh revelan alguna disminución de zinc en ratas hipotiroideas, lo que contradice los valores obtenidos en nuestro

estudio en humanos, quizás porque el metabolismo en ratas puede ser diferente al de el ser humano.

Los niveles de zinc en mujeres hipotiroideas, presentan mayores concentraciones de éste oligoelemento, a diferencia de los valores en hombres. Este dato no se relaciona con el grupo control, ya que en los resultados indican una disminución significativa de la concentración de zinc en mujeres con relación al de los hombres, pero comportándose siempre dentro de los valores normales; éste hecho puede explicarse debido a que el peso corporal de la mujer es más bajo y por lo tanto, requieren menor cantidad de zinc en su organismo..

10. CONCLUSIONES

- ? **Las concentraciones de cobre en pacientes con hipotiroidismo primario, oscilan entre 27 a 128 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con una media de 64.72 $\mu\text{g}/\text{dl}$.**

- ? **Las concentraciones de cobre en pacientes normales, oscilan entre 62 a 146 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con una media de 87.43 $\mu\text{g}/\text{dl}$.**

- ? **Las concentraciones de cobre en pacientes con hipotiroidismo primario, disminuyeron con respecto a las concentraciones obtenidas en el grupo control.**

- ? **Con relación al sexo, las mujeres presentan concentraciones más altas de cobre que los hombres.**

- ? **Las concentraciones de zinc en pacientes con hipotiroidismo primario oscila entre 66 a 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con una media de 112.52 $\mu\text{g}/\text{dl}$.**

- ? **Las concentraciones de zinc en pacientes normales oscila entre 56 a 122 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con una media de 76.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$.**

- ? **Las concentraciones de zinc en pacientes con hipotiroidismo primario, se encontraron dentro de los valores obtenidos por el grupo control.**

- ? **En mujeres “sanas” las concentraciones de zinc fueron bajas, con relación a las concentraciones de los hombres de éste mismo grupo. En paciente hipotiroideos las concentraciones de zinc fueron mayores en mujeres que en hombres.**

- ? **Se encontró una relación significativa entre los antecedentes familiares y el desarrollo de un estado hipotiroideo.**

? **La prevalencia de hipotiroidismo primario es mayor en mujeres que en hombres y principalmente en los grupos de edad entre los 30 y 45 años.**

11. BIBLIOGRAFIA

1. ATSUSHI Iseki, FUKUSHI Kambe, KENJI Okumura, TETSUO HAYAKAWA y HISAO Seo. Regulation of thyroid follicular cell function by intracellular redox – active copper. Endocrinology. Vol. 141. 2000 No. 12 P. 4373–81.
2. AYALA Alejandro, DANESE Mark, LADENSON Paul. Autoimmune thyroid disease. Endocrinology and Metabolism Clinics. Vol. 29 No. 2 2000.
3. BRENT GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function test in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1997 Mar. 40 (1) P. 3– 15.
4. CHEN Ming – Der, SONG Yuh – Min, TSOY Chung – Tide, LIN Wen – Han y SHEY Wayne HUEY – Hering. Leptin concentration and the Zn/Cu ratio in plasma in women with thyroid disorder. Biological Trace Element Research. Vol. 75 2000. P 99 – 105.
5. CHIOVATO L, MARIOTTI S; PINCHERA A. Thyroid diseases in the elderly. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul. 11 (2) P. 251 – 70.

6. DAYAN Colin. Interpretation of thyroid function test. The Lancet. Vol. 357 2001. P. 619–24.
7. FANTZ CR; DAGOGO Jack, LADENSON JH, GRONOWSKI AM. Thyroid function during pregnancy. Clin Chem.1999 Dec. 45 (12) P. 2250– 8.
8. FAUCI Anthony. Harrison, Principios de Medicina Interna. Madrid, España. Editorial Mc. Graw – Hill Interamericana. 1998. Vol. II. P 2286 – 2372.
9. FELDT Rasmussen, SESTOFT L, BERG H. Thyroid function test in patients whith acquired inmune deficiency syndrome and healthy HIV1 – positive out – patients. Eur J Clin Invest. 1991 Feb. 21 (1) P. 59 –63.
10. GONZALES JM. Tecnología y Métodos de Laboratorio Clínico. Editorial Salvat. Barcelona. 1999. P. 107 –19.
11. GOODHART Roberts. La Nutrición en la Salud y en la Enfermedad, Conocimientos actuales. Barcelona. Salvat Editores. 1987. P 380 – 86.
12. GREENSPAN Francis. Endocrinología Básica y Clínica. México. Cuarta Edición, Editorial Manual Moderno. 1998. P 52 – 65.
13. HOCHSTETLER LA, FLANIGAN MJ, LIM VS: Abnormal endocrine test in a henodialysis patient. J Am Soc Nephrol. 1994 Apr 4 (10) P. 1754 – 9.

14. JARLOV AE. Observer variation in the diagnosis of thyroid disorders. Criteria for and impact on diagnostic decision – making. Dan Med Bull 2000 Nov. 47 (5) P. 328 – 39.
15. JUBIZ William. Endocrinología Clínica. México. Editorial Manual Moderno. 1998. P 72 – 105.
16. KAPLAN M M. Clinical perspectives in the diagnosis of thyroid disease. Clin Chem. 1999 Aug 45 (8 Pt 2) P. 1377 – 83.
17. KUUSI Timo, TASKINEN Marja – riita y NIKKILA Eskoa. Lipoproteins, lipolytic enzymes and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 66 No. 1 1988. P. 51 – 56.
18. KVISTAD PH, MYKING OL. Hereditary thyroxin – binding globulin deficiency – changed thyroid function test. Tidsskr Nor Laegeforen 2001 Apr 30. 121 (11) P. 1336 – 8.
19. MADEDDU G, SPANU A; FALCHI A; NUVOLI S: Clinical and laboratory assessment of subclinical thyroid disease. Rays 1999 Apr – Jun. 24 (2) P. 229 – 42.

20. MASTERS PA, SIMONS RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid stimulating hormone. J Gen Intern Med. 1996 Feb. 11 (2) P. 115– 27.
21. MAZZAFERRI Ernest. Endocrinología. Un Análisis de Endocrinología Clínica. Fondo Educativo Interamericano. 1974. P15 – 22.
22. MCHENRY Christopher, SLUSARCZYK Sandra. Hypothyroidism Following Hemi – Thyroidectomy Incidence, Risk Factors and Management. Surgery. Vol. 128. No. .6. 2000. P 994– 998.
23. MEANS James Howard. Enfermedades del Tiroides. Barcelona, España. Editorial Toray. 1966. P 60– 65.
24. MITHAL Hassan, ISAAC Daisy. Free amino acids, copper, iron and zinc composition in sera of patients with thyrometabolic disease. Horm Metabol. 1990 p. 117 – 120.
25. MOHAN Kathleen. Nutrición y Dietoterapia de Krause. México. Novena Edición. Editorial Mc Graw– Hill Interamericana. 1998. P 130 –35.
26. MONTGOMERY Dad. Endocrinología Medica. Barcelona, España. Salvat Editores. 1979. P 277 – 370.

27. MOZZA Ernest. Endocrinología, un análisis de Endocrinología Clínica. Fondo Educativo Interamericano. 1974. P 15 – 22.
28. ORELLY Denis. Thyroid function test – time for a reassessment. BMJ 2000. 320 P. 1332- 1334.
29. PERRY David, SMYTH Miriam, STENNIKE Henning, SALVESEN Guy, DURIEZ Patrick and HANNUN Yusuf. Zinc is a potent inhibitor of the Apoptotic protease, Caspase – 3. The Journal of Biological Chemistry Vol. 272 1997 No. 30 P 18530 – 18533.
30. PRASAD Rajendra, KUMAR Vivek, KUMAR Rajinder y PAL SINGH Kiran. Thyroid Hormones Modulate Zinc Transport Activity of Rat Intestinal and Renal Brush – Border Membrane. The American Physiological Society. 1999. P e774 – 82.
31. RESTREPO Jorge. Endocrinología. Medellín, Colombia. Quinta Edición. Corporación para Investigación Biológica. 1998. P 36 – 100.
32. RODRIGUEZ PORTALES, Jorge Adolfo. Endocrinología Clínica. Santiago de Chile. Editorial Publicación Técnica Mediterránea. 2000. P 82 – 95.
33. RUZ Manuel, CODOCEO Juana, GALGANI José, MUÑOZ Luis, GRAS Nuri, MUZZO Santiago, LEIVA Laura y BOSCO Cleofina. Single and Multiple

- Selenium – Zinc – iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. Ruz Et Al. 1998. P. 174 – 80.
34. SIDNEY Werner. El Tiroides Conocimientos Básicos. Salvat Editores. 1997. P 250 – 526.
35. SUNDARAM Vidya, HANNA Atef, KONERU Lata y FALCO James. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidación. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 82, No. 10, 1997. P 3421 – 24.
36. SPENCER CA, WANG CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995 Dec 24 (4) P. 841 – 63.
37. WENZEL KW. Pharmacological interference whith in vitro test of thyroid function. Metabolism 1981. Jul. 30 (7) P. 717 – 32
38. MC PHENE Stephen. Manual de pruebas diagnósticas. 2ª Edición. Manual Moderno. Mexico 1999. P. 230-235.
39. LOPEZ E. - Caffcrena. Avances en las enfermedades del tiroides. Series clínicas voumen VIII No. 4. Editorial Mediterráneo. 1989. P. 22-38

40. GUYTON C. Arthur. Fisiología Humana. 4ª Edición. Editorial Interamericana. 1998 P. 395-398.
41. LABART Alex. Endocrinología Clínica. Editorial Salvat. Barcelona 1990. P. 163-180.
42. FREAKE Hedley C, GOVONI Kritek E, GUDA Krishna, HUANG Chunli and ZINN Steven A. Actions and Interactions of Thyroid Hormone and Zinc Status in Growing Rats. Journal Nutrition Volumen 131. 2001. P. 1135-1141.
43. AIHARA K., NISHI Y, ATANO S, KIHARA M, YSHIMITSU K and TAKEICHI N. Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. Am J. Clin. Nutr. 1984. Volumen 40. P. 26-35

ANEXOS

Anexo 3. Pacientes con hipotiroidismo primario

Número	Sexo		Edad	TSH uIU/mL	Cu en µg/dl	Zn en µg/dl
	F	M				
1	X		52	44.5	88	154
2	X		43	45.7	128	128
3	X		54	14.4	91	128
4	X		35	75	95	115
5	X		47	55.4	61	104
6	X		36	9.85	69	117
7		X	57	10.5	49	126
8	X		44	11.2	69	121
9	X		58	20.1	32	66
10	X		23	11.5	76	104
11	X		38	5.15	88	84
12	X		42	90	88	137
13		X	51	16.5	71	81
14		X	62	10.26	73	77
15	X		34	22.3	81	95
16	X		53	3.6	66	88
17	X		36	52.7	81	95
18	X		33	39.7	64	113
19	X		34	75	49	143
20	X		52	75	66	101
21		X	46	11.3	44	123
22	X		58	25.3	78	128
23	X		32	5.56	83	103
24	X		48	7.07	64	121
25	X		52	20.9	110	154
26		X	53	11.2	59	104
27	X		29	53.3	61	200
28	X		42	8.2	66	104
29	X		57	46.3	54	99
30	X		41	12.7	81	132
31	X		26	9.68	49	108
32	X		19	75	64	106
33	X		24	23.2	27	108
34	X		36	15.6	32	134
35		X	43	32.1	59	160
36	X		31	54	34	110
37		X	27	8.2	54	92
38	X		46	19.2	37	132
39	X		35	44.3	61	99
40	X		37	25.1	64	92
41	X		44	12.3	66	104
42	X		28	17.5	55	94
43	X		34	36.1	55	73
44	X		51	25.4	51	183
45	X		17	34.9	42	66
46		X	64	6.92	42	70

Anexo 2. Pacientes "normales".

Número	Sexo		Edad	TSH uIU/mL	Cu en µg/dl	Zn en µg/dl
	F	M				
1		X	29	3.84	71	117.5
2	X		28	1.52	93	59
3	X		50	3.69	99	77.5
4		X	32	1.46	115	56
5	X		24	1.57	130	12.5
6	X		18	1.7	64	57.5
7			23	3.83	71	105
8	X		22	1.39	93	70
9		X	19	1.52	104	109
10		X	36	1.72	106	112.5
11		X	20	1.05	80	85
12	X		22	1.67	67	63.5
13	X		42	3.78	84	66
14	X		34	1.7	80	56
15	X		55	3	91	122.5
16		X	15	1.57	75	70
17	X		16	3.5	64	68
18		X	21	0.649	65	88.5
19	X		18	0.993	93	83.5
20	X		46	2.5	124	100
21	X		17	1.68	110	38.5
22	X		23	1.65	67	70
23	X		23	1.58	71	79.5
24	X		26	0.306	104	83.5
25	X		23	1.41	119	94
26		X	23	1.16	77	65
27		X	25	0.961	65	68
28	X		23	1.39	89	103
29	X		25	1.97	67	59
30	X		23	0.893	64	67.5
31	X		25	1.13	75	66
32	X		25	4.16	110	84.5
33	X		22	1.87	62	83.5
34	X		25	1.38	93	61
35	X		27	1.22	75	57.5
36	X		32	1.09	80	75
37	X		24	3.85	145	110
38	X		34	1.07	75	66
39		X	33	2.11	71	79.5
40	X		37	0.659	131	75
41	X		23	3.27	71	68
42		X	37	1.65	82	57.5
43	X		19	2.37	146	56
44	X		45	0.934	64	66
45	X		26	3.2	65	67.5
46	X		23	2.64	75	91

Anexo 3. Pacientes con hipotiroidismo primario

Número	Sexo		Edad	TSH uIU/mL	Mg en mg/dl
	F	M			
1	X		52	44.5	1.3
2	X		43	45.7	1.85
3	X		54	14.4	1.39
4	X		35	75	2.1
5	X		47	55.4	1.52
6	X		36	9.85	1.68
7		X	57	10.5	2.3
8	X		44	11.2	1.64
9	X		58	20.1	2.38
10	X		23	11.5	1.84
11	X		38	5.15	1.58
12	X		42	90	1.86
13		X	51	16.5	2.65
14		X	62	10.26	2.3
15	X		34	22.3	1.92
16	X		53	3.6	2.1
17	X		36	52.7	2.08
18	X		33	39.7	2.14
19	X		34	75	2.35
20	X		52	75	2.3
21		X	46	11.3	2.24
22	X		58	25.3	2.2
23	X		32	5.56	2.1
24	X		48	7.07	1.94
25	X		52	20.9	2.15
26		X	53	11.2	1.96
27	X		29	53.3	1.98
28	X		42	8.2	1.96
29	X		57	46.3	1.91
30	X		41	12.7	1.84
31	X		26	9.68	2.22
32	X		19	75	2.65
33	X		24	23.2	1.9
34	X		36	15.6	1.8
35		X	43	32.1	2.14
36	X		31	54	1.9
37		X	27	8.2	2.45
38	X		46	19.2	2.24
39	X		35	44.3	2.16
40	X		37	25.1	2.26
41	X		44	12.3	2.28
42	X		28	17.5	2.3
43	X		34	36.1	2.36
44	X		51	25.4	2.24
45	X		17	34.9	2.1
46		X	64	6.92	2.14

Anexo 2. Pacientes "normales"

Número	Sexo		Edad	TSH uIU/mL	Mg en mg/dl
	F	M			
1		X	29	3.84	2
2	X		28	1.52	1.9
3	X		50	3.69	1.86
4		X	32	1.46	2.02
5	X		24	1.57	2.6
6	X		18	1.7	2.08
7			23	3.83	1.96
8	X		22	1.39	2.08
9		X	19	1.52	1.92
10		X	36	1.72	1.98
11		X	20	1.05	2.76
12	X		22	1.67	1.9
13	X		42	3.78	1.98
14	X		34	1.7	2.04
15	X		55	3	1.84
16		X	15	1.57	1.92
17	X		16	3.5	1.91
18		X	21	0.649	2.1
19	X		18	0.993	2.32
20	X		46	2.5	1.98
21	X		17	1.68	2.02
22	X		23	1.65	1.86
23	X		23	1.58	1.97
24	X		26	0.306	1.92
25	X		23	1.41	1.97
26		X	23	1.16	2.07
27		X	25	0.961	1.88
28	X		23	1.39	1.98
29	X		25	1.97	1.96
30	X		23	0.893	2
31	X		25	1.13	2.12
32	X		25	4.16	2.34
33	X		22	1.87	2.3
34	X		25	1.38	2.38
35	X		27	1.22	2.1
36	X		32	1.09	2.3
37	X		24	3.85	1.96
38	X		34	1.07	2
39		X	33	2.11	2.18
40	X		37	0.659	2.24
41	X		23	3.27	1.97
42		X	37	1.65	1.92
43	X		19	2.37	2.2
44	X		45	0.934	2.14
45	X		26	3.2	1.98
46	X		23	2.64	2.12

11. BIBLIOGRAFIA

- 44.ATSUSHI Iseki, FUKUSHI Kambe, KENJI Okumura, TETSUO HAYAKAWA y HISAO Seo. Regulation of thyroid follicular cell function by intracellular redox – active copper. Endocrinology. Vol. 141. No. 12 P. 4373 –81.
- 45.AYALA Alejandro, DANESE Mark, LADENSON Paul. Autoimmune thyroid disease. Endocrinology and Metabolism Clinics. Vol. 29 No. 2 2000.
- 46.BRENT GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function test in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1997 Mar. 40 (1) P. 3 – 15.
- 47.CHEN Ming – Der, SONG Yuh – Min, TSOY Chung – Tide, LIN Wen – Han y SHEY Wayne HUEY – Hering. Leptin concentración and the Zn/Cu ratio in plasma in women whith thyroid disorder. Biological Trace Element Research. Vol. 75 2000. P 99 – 105.
- 48.CHIOVATO L, MARIOTTI S; PINCHERA A. Thyroid diseases in the elderly. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul. 11 (2) P. 251 – 70.

49. DAYAN Colin. Interpretation of thyroid function test. The Lancet. Vol. 357 2001. P. 619–24.
50. FANTZ CR; DAGOGO Jack, LADENSON JH, GRONOWSKI AM. Thyroid function during pregnancy. Clin Chem. 1999 Dec. 45 (12) P. 2250–8.
51. FAUCI Anthony. Harrison, Principios de Medicina Interna. Madrid, España. Editorial Mc. Graw – Hill Interamericana. 1998. Vol. II. P 2286 – 2372.
52. FELDT Rasmussen, SESTOFT L, BERG H. Thyroid function test in patients with acquired immune deficiency syndrome and healthy HIV1 – positive out – patients. Eur J Clin Invest. 1991 Feb. 21 (1) P. 59 –63.
53. GONZALES JM. Tecnología y Métodos de Laboratorio Clínico. Editorial Salvat. Barcelona. 1999. P. 107 –19.
54. GOODHART Roberts. La Nutrición en la Salud y en la Enfermedad, Conocimientos actuales. Barcelona. Salvat Editores. 1987. P 380 – 86.
55. GREENSPAN Francis. Endocrinología Básica y Clínica. México. Cuarta Edición, Editorial Manual Modemo. 1998. P 52 – 65.
56. HOCHSTETLER LA, FLANIGAN MJ, LIM VS: Abnormal endocrine test in a hemodialysis patient. J Am Soc Nephrol. 1994 Apr 4 (10) P. 1754 – 9.

57. JARLOV AE. Observer variation in the diagnosis of thyroid disorders. Criteria for and impact on diagnostic decision – making. Dan Med Bull 2000 Nov. 47 (5) P. 328 – 39.
58. JUBIZ William. Endocrinología Clínica. México. Editorial Manual Moderno. 1998. P 72 – 105.
59. KAPLAN M M. Clinical perspectives in the diagnosis of thyroid disease. Clin Chem. 1999 Aug 45 (8 Pt 2) P. 1377 – 83.
60. KUUSI Timo, TASKINEN Marja – riita y NIKKILA Eskoa. Lipoproteins, lipolytic enzymes and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 66 No. 1 1988. P. 51 – 56.
61. KVISTAD PH, MYKING OL. Hereditary thyroxin – binding globulin deficiency – changed thyroid function test. Tidsskr Nor Laegeforen 2001 Apr 30. 121 (11) P. 1336 – 8.
62. MADEDDU G, SPANU A; FALCHI A; NUVOLI S: Clinical and laboratory assessment of subclinical thyroid disease. Rays 1999 Apr – Jun. 24 (2) P. 229 – 42.

63. MASTERS PA, SIMONS RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid stimulating hormone. J Gen Intern Med. 1996 Feb. 11 (2) P. 115 – 27.
64. MAZZAFERRI Ernest. Endocrinología. Un Análisis de Endocrinología Clínica. Fondo Educativo Interamericano. 1974. P15 – 22.
65. MCHENRY Christopher, SLUSARCZYK Sandra. Hypothyroidism Following Hemi – Thyroidectomy Incidence, Risk Factors and Management. Surgery. Vol. 128. No. .6. 2000. P 994 – 998.
66. MEANS James Howard. Enfermedades del Tiroides. Barcelona, España. Editorial Toray. 1966. P 60 – 65.
67. MITHAL Hassan, ISAAC Daisy. Free amino acids, copper, iron and zinc composition in sera of patients with thyrometabolic disease. Horm Metabol. 1990 p. 117 – 120.
68. MOHAN Kathleen. Nutrición y Dietoterapia de Krause. México. Novena Edición. Editorial Mc Graw – Hill Interamericana. 1998. P 130 – 35.
69. MONTGOMERY Dad. Endocrinología Medica. Barcelona, España. Salvat Editores. 1979. P 277 – 370.

70. MOZZA Ernest. Endocrinología, un análisis de Endocrinología Clínica. Fondo Educativo Interamericano. 1974. P 15 – 22.
71. ORELLY Denis. Thyroid function test – time for a reassessment. BMJ 2000. 320 P. 1332- 1334.
72. PERRY David, SMYTH Miriam, STENNIKE Henning, SALVESEN Guy, DURIEZ Patrick and HANNUN Yusuf. Zinc is a potent inhibitor of the Apoptotic protease, Caspase – 3. The Journal of Biological Chemistry Vol. 272 No. 30 P 18530 – 18533.
73. PRASAD Rajendra, KUMAR Vivek, KUMAR Rajinder y PAL SINGH Kiran. Thyroid Hormones Modulate Zinc Transport Activity of Rat Intestinal and Renal Brush – Border Membrane. The American Physiological Society. 1999. P e774 – 82.
74. RESTREPO Jorge. Endocrinología. Medellín, Colombia. Quinta Edición. Corporación para Investigación Biológica. 1998. P 36 – 100.
75. RODRIGUEZ PORTALES, Jorge Adolfo. Endocrinología Clínica. Santiago de Chile. Editorial Publicación Técnica Mediterránea. 2000. P 82 – 95.
76. RUZ Manuel, CODOCEO Juana, GALGANI José, MUÑOZ Luis, GRAS Nuri, MUZZO Santiago, LEIVA Laura y BOSCO Cleofina. Single and Multiple

Selenium – Zinc – iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. Ruz Et Al. 1998. P. 174 – 80.

77. SIDNEY Werner. El Tiroides Conocimientos Básicos. Salvat Editores. 1997. P 250 – 526.

78. SUNDARAM Vidya, HANNA Atef, KONERU Lata y FALCO James. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidación. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 82, No. 10, 1997. P 3421 – 24.

79. SPENCER CA, WANG CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995 Dec 24 (4) P. 841 – 63.

80. WENZEL KW. Pharmacological interference whith in vitro test of thyroid function. Metabolism 1981. Jul. 30 (7) P. 717 – 32

81. MC PHENE Stephen. Manual de pruebas diagnósticas. 2ª Edición. Manual Moderno. Mexico 1999. P. 230-235.

82. LOPEZ E. - Caffcrena. Avances en las enfermedades del tiroides. Series clínicas voumen VIII No. 4. Editorial Mediterráneo. 1989. P. 22-38

83. GUYTON C. Arthur. Fisiología Humana. 4ª Edición. Editorial Interamericana. P. 395-398.
84. LABART Alex. Endocrinología Clínica. Editorial Salvat. Barcelona 1990. P. 163-180.
85. FREAKE Hedley C, GOVONI Kritek E, GUDA Krishna, HUANG Chunli and ZINN Steven A. Actions and Interactions of Thyroid Hormone and Zinc Status in Growing Rats. Journal Nutrition Volumen 131. 2001. P. 1135-1141.
86. AIHARA K., NISHI Y, ATANO S, KIHARA M, YSHIMITSU K and TAKEICHI N. Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. Am J. Clin. Nutr. 1984. Volumen 40. P. 26-35