

CNEA 449
Informe

Respuesta a la Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH) en Pacientes Portadores de Bocio Endémico (BE)

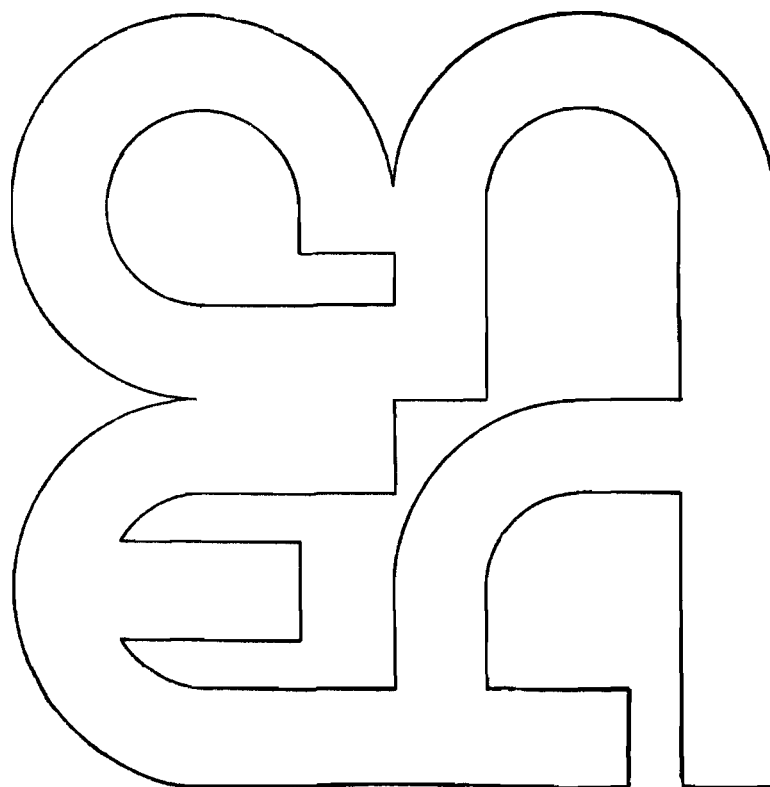
Laureano Carneiro
Tomás Watanabe
Elías El Tamer
Amalia Varela

Dardo Morán
Antonio Rinaudo
Luis Staneloni
Osvaldo J. Degrossi

Comisión
Nacional
de Energía
Atómica

República Argentina

Buenos Aires, 1978



INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

C31

THYROID
TRH
TSH
RADIOIMMUNOASSAY
THYROXINE
GOITER
BLOOD
SODIUM IODIDES
PREVENTIVE MEDICINE
ARGENTINA
THYROID HORMONES
LIPIODOL
IODINE 131
DIAGNOSTIC TECHNIQUES
RESPONSE MODIFYING FACTORS
IODIDES

RESPUESTA A LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)

EN PACIENTES PORTADORES DE BOCIO ENDEMICO (BE)*

Laureano Carneiro (1), Tomas Watanabe (1), Elias El Tamer (1),
Amalia Varela (1), Dardo Moran (2), Antonio Rinaudo (2), Luis
Staneloni (3) y Osvaldo J. Degrossi (4)

RESUMEN

Se estudió la respuesta a la Hormona Liberadora de Tiro-
trofina (TRH) en 32 pacientes portadores de bocio endémico,
de los cuales 20 habían sido tratados previamente con aceite
yodado.

La prueba de TRH se llevó a cabo utilizando 400 ug del
mismo por vía endovenosa, tomándose muestras a los 0, 20, 40
y 120 minutos luego de su administración, en las mismas se do-
saron niveles séricos de tirotrofina (TSH), triiodotironina
(T3) y tiroxina (T4).

- * División Medicina Nuclear, Departamento de Biología Nuclear Aplicada de
la Comisión Nacional de Energía Atómica e Instituto del Bocio, Facultad
de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo.
Trabajo presentado al IV Cong. Argent. Endocrinología y Metabolismo, sep-
tiembre 9-13 de 1975, Parná, Entre Ríos.
- 1 Investigador, Com. Nac. Energía Atómica y Cnet. Med. Nuclear, Hat. de
Clínicas J. de San Martín.
 - 2 Médico, Inst. del Bocio, U. Nac. de Cuyo.
 - 3 Director, Inst. del Boci. U. Nac. de Cuyo.
 - 4 Jefe Div. Medicina Nuclear. Com. Nac. Energía Atómica y Director Inte-
rino Centro de Med. Nuclear, Htal de Clín. J. de San Martín.

Los resultados obtenidos muestran, que en áreas de endemia bociosa se producen modificaciones en el eje Hipotálamo-Hipofiso-Tiroideo, con aumento de la reserva hipofisaria de TSH y alteraciones en la secreción tiroidea de T3 y T4.

La respuesta a la administración de TRH muestra respuestas exageradas y prolongadas en la secreción de TSH y T3.

La profilaxis yodada produce una disminución de la reserva hipofisaria de TSH y de los valores séricos de TSH y T3, como manifestación de un retorno a la normalidad de los mecanismos de regulación del eje Hipotálamo-Hipofiso-Tiroideo.

SUMMARY

"Responses to TRH in patients with endemic goiter"

The response to TRH was studied in 32 patients from an endemic goiter area, 20 of them had been previously treated with iodized oil.

Blood samples were taken at 0, 20, 40 and 120 minutes after de i.v. administration of 400 ug of TRH, and serum levels of TSH, T3 and T4 were measured.

The results obtained show that in endemic goiter area there is a modification in the hypothalamus-pituitary-thyroid feedback mechanism, with increased reserve of pituitary TSH and changes in T4 and T3 secretion.

The injection of TRH gave exaggerated and delayed responses in the secretion of TSH and T3.

Iodized oil used as a prophylatic method produced a diminution of pituitary TSH reserve, and of serum levels of TSH and T3, as a result of the return to normality of the hypothalamus-pituitary-thyroid feedback mechanism.

INTRODUCCION

Hace casi una década (1), releíamos las palabras de David Marine quien indicaba que "el bocio.....es la mas fácil de pre-

venir de todas las enfermedades conocidas...podrá excluirse de la lista de enfermedades humanas tan pronto como la sociedad se decida a hacer el esfuerzo necesario". Indicábamos entonces que el bocio endémico era un problema mundial, médico, social y económico y si bien las palabras de Marine no eran enteramente exactas, ninguno de los conocimientos acumulados permitían negar el enunciado y la sociedad sólo había efectuado esfuerzos limitados para tratar de erradicarlo (2).

Extendida a todo el planeta (3), en el continente sudamericano la endemia ha sido conocida y observada desde hace más de 4 siglos (3,4). En nuestro país la endemia se hallaba y aún se halla ampliamente distribuida, especialmente a lo largo de la Cordillera de Los Andes, en ciertas zonas de Santiago del Estero, Chaco, Formosa, Córdoba, la Mesopotamia, Delta del Paraná, valle del Río Colorado y la Patagonia (5-13).

Desde antiguo se asoció la endemia bociosa a la carencia de yodo y se utilizaron tratamientos empíricos basados en el uso de compuestos que contenían el halógeno (14); sin embargo sólo a comienzos del siglo pasado (15) se intentó tratar el bocio con yodo y recién a fines de ese siglo el descubrimiento de Baumann de la excepcional riqueza de este elemento en la glándula tiroides, permitió orientar la investigación y proseguir los ensayos terapéuticos y profilácticos. Ya a comienzos del siglo actual Marine y Kimball (16), preconizaban la administración profiláctica de yodo en el bocio endémico y trabajos posteriores determinaron las modalidades prácticas de aplicación de yodo mediante el uso de sal yodada (17, 18, 19) con ventajas sobre el aditamento de sal a otros alimentos o al agua.

Si bien en nuestro país, las referencias bibliográficas son abundantes, especialmente en estudios clínicos sobre incidencia de bocio, son contados los trabajos en los que se han cumplido los que han sido considerados los tres postulados básicos (2), es decir, establecer la existencia de bocio con carácter endémico; determinar los factores etiológicos con seguridad, e indicar una adecuada profilaxis. La primera investigación que cumplió esos postulados y que fue base de estudios similares realizados en el mundo- fue efectuada por la Comisión Mixta Argentino-Norteamericana (Perinetti, del Castillo, Stanbury, etc.) en 1951 en la Provincia de Mendoza, con el apoyo de la Comisión Nacional de Energía Atómica de nuestro país.

Como consecuencia inmediata de esta investigación, la ley provincial n° 2112 estableció el uso obligatorio de sal yodada en la proporción de 1: 30,000 en toda la Provincia de Mendoza. En 1960, Perinetti y Col (21) presentaron los resultados obtenidos, después de 6 años de utilización de sal yodada, observando el descenso de los valores de captación tiroidea de radioyodo y aumento de las yodurias como manifestaciones del nuevo equilibrio yódico. Por otra parte se obser-

vaba la disminución del bocio entre los escolares y practicamente la ausencia de nuevos cretinos como respuesta a la profilaxis.-

Oñativia presentaba en 1963 los estudios realizados en Salta (22), donde observó alta proporción de bociosos aún en la población infantil y de cretinos, demostrándose que aquí también la falta de yodo era la causa principal de la endemia; poco después se completaba el cuadro con la investigación del metabolismo del yodo en cretinos (23) con nuestra colaboración.

En 1965, Soto y Col (13,24) presentaban los resultados de un amplio estudio realizado en Misiones, utilizando técnicas de cinética del yodo y determinando la existencia de factores agregados a la deficiencia del halógeno, factor principal.

Nuestro grupo estudió el area cordillerana del Neuquén, investigándose la alta proporción de bocio (mas del 90%) entre tribus Mapuches aisladas, con elevada consanguinidad. La deficiencia yódica y factores agregados se manifestaban a través del pobre contenido tiroideo de yodo, aumento de la depuración tiroidea de yoduros, captaciones elevadas; y aumento de la secreción tiroidea de yodo no hormonal (2,25-19).

Los dos Coloquios sobre Hormonas Tiroideas, realizados por la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, con el auspicio y apoyo de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y la Comisión Nacional de Energía Atómica en 1967 y 1973 permitieron a los investigadores argentinos presentar los avances obtenidos en sus investigaciones y conocer el estado del problema del Bocio endémico en el país.

PROFILAXIS DEL BOCIO ENDEMICO

La Profilaxis del bocio endémico ha sido encarada incrementando el aporte de yodo en la dieta, generalmente utilizando sal yodada, método que se ha revelado como el mas práctico y económico (18,19,32,21,22).

En nuestro país, la ley 17279 estableció el uso obligatorio de sal yodada en la proporción de 1:30000 en todo el país y oportunamente hemos estudiado el efecto del nuevo aporte dietario de yodo sobre distintos parámetros tiroideos (33, 34). Este incremento de yodo no sólo permite compensar la deficiencia alimentaria, sino contrarrestar la posible existencia de otros factores bociógenos (30). La ley aludida fué precedida por leyes provinciales en Mendoza, Salta y San Juan.-

Una de las dificultades con que se tropieza en la aplicación de las medidas de profilaxis, especialmente entre grupos de bajo nivel socioeconómico y cultural, es la imposibilidad de asegurar que los alimentos yodados sean utilizados por esas poblaciones, ya sea porque las mismas no consuman sal yodada (35) o lo hagan en cantidades insuficientes,

porque consuman sal originariamente destinada a otros usos y que no ha sido yodada, o por que existen fuentes naturales de sal en la región que son empleadas directamente y escapan a los controles de enriquecimiento con yodo (30).

En 1960 Clarke y col. (36) reemplazaron en la profilaxis del bocio endémico, la utilización de sal yodada por la inyección intramuscular de etiodol ultrafluido-lipiodol-(aceite de adormidera yodado al 40%, con 480mg de yodo por ml) y el método, modificando las dosis y períodos de administración fué utilizado con éxito en regiones aisladas de Nueva Guinea, Congo, Perú y Ecuador (37,41), observándose niveles adecuados de eliminación urinaria de yodo hasta dos años después de la aplicación de la inyección única. Por otra parte después de su administración no se observaron nacimientos de cretinos(42). Los problemas del método, son los derivados de la necesidad de personal especializado, la posibilidad de procesos infecciosos en el sitio de la inyección y la producción de yodo basedow entre las formas nodulares de bocio.

En el departamento de Huiliches, Provincia de Neuquén, utilizamos por primera vez el lipiodol, por vía oral, comparando los resultados con la vía intramuscular. Si bien no es tan efectivo en el tiempo, las observaciones clínicas de la vía oral fueron similares a la vía intramuscular, con la ventaja de no observarse casos de yodo-basedow (3,31,43).

A comienzos de 1970, los estudios realizados entre la población escolar de la Provincia de Mendoza, mostraban que a casi 20 años de comenzarse a utilizar sal yodada, la endemia había sido superada, no observándose ya la elevada proporción de cretinos. Sin embargo, los investigadores del Instituto del Bocio de Mendoza encontraron que en las escuelas situadas al suroeste de Malargue, en la cordillera, la endemia se mantenía en niveles similares a los existentes con anterioridad a la aplicación del programa de profilaxis (44,43).

Para estudiar las causas del mantenimiento de la endemia y su posible solución, se constituyó un grupo de investigación, conformado por personal de la División Medicina Nuclear del Departamento de Biología Nuclear Aplicada de la Comisión Nacional de Energía Atómica y del Instituto del Bocio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cuyo.

EL AREA Sus características

La zona se halla al suroeste de la Provincia de Mendoza, región de características bastante similares a la de la estudiada por nuestro grupo en la Provincia de Neuquén (27,29), permanece aislada casi seis meses al año, desde mediados del otoño hasta ya entrada la primavera, por lluvias y nevadas a veces muy intensas. Los habitantes están relacionados con las tribus Mapuches estudiadas en Neuquén, pero la mezcla con raza europea es alta. Las figuras 1 y 2 ilustran sobre la posición geográfica del área; una característica de especial interés es la existencia de salinas profusamente distribuidas,

donde los habitantes recogen la sal a utilizar. Aún los habitantes de la ciudad de Malargue centro poblado más próximo utilizan frecuentemente sal de ese origen. En la figura 2 se han representado las salinas más importantes.

El área se extiende por las 20.000 km² y las escuelas estudiadas se hallan situadas entre los 30 y 100 km de la mina Huemul, centro donde se instalaron los laboratorios de investigación. Esta mina (uranífera) se halla a 60 km de la ciudad de Malargüe.

INCIDENCIA DE BOCIO

Se decidió estudiar la totalidad de la población infantil de la escuelas, las que funcionan durante el período llamado de "verano" y que proporcionan a los alumnos una comida diaria. La tabla 1, ilustra sobre los resultados de la encuesta: el exámen clínico y la clasificación adoptada han sido presentadas oportunamente (27,29). El promedio general de bocio fué de 59,0%. En general se trataba de bocios difusos de grado I ó II, en el 30% de los cuales se observaron irregularidades de consistencia, pero solo en el 2% se pudo considerar la existencia de nódulos. Como control se examinaron los alumnos de una escuela de la ciudad de Malargue, observándose una incidencia de bocio de 30,0%.

DEFICIENCIA DE YODO

Para determinar las causas del mantenimiento de la endemia, se efectuaron estudios de la cinética del yodo, basados en la determinación de la depuración tiroidea (CG) y renal (CK) de yoduros, la fracción inorgánica de yoduros plasmáticos (PII), la captación tiroidea absoluta de yodo (AIU) y la yoduria en 15 de los niños mayores. La tabla 2 ilustra sobre los hallazgos. Por otra parte la yoduria efectuada en 40 residentes de la zonamostró un valor de 36,7ug/día+ 3,6(e.s) y las captaciones tiroideas de 131-I a las 24 horas, mostraron valores superiores al 60% (43). Estos parámetros demostraban que la causa principal de la endemia era la deficiencia de yodo, a pesar de la profilaxis utilizando sal yodada. En las escuelas próximas a la ciudad de Malargue, la incidencia de bocio era algo menor al igual que la deficiencia de yodo, debido a la utilización de sal yodada en las comidas ofrecidas en las escuelas.

La causa de mantenimiento de la endemia debía buscarse en el uso de sal de las salinas de la región, recogidas por la población y no sometida al procedimiento de enriquecimiento.

PLAN DE PROFILAXIS

Ante la falla de la profilaxis con sal yodada, se decidió utilizar lipiodol ultrafluido por vía oral exclusivamente, en do-

sis variables de acuerdo a edad, existencia de bocio o no y tipo de bocio de acuerdo a lo ya indicado oportunamente (25,26).

Grupo 1	con bocio difuso o sin bocio 6 a 12 meses de edad.	0,5ml
Grupo 2	con bocio difuso o sin bocio 1 a 6 años de edad	0,7ml
Grupo 3	con bocio difuso o sin bocio mas de 6 años de edad	1,4ml
Grupo 4	con bocio nodular sin distinción de edad	0,5ml

Los resultados fueron favorables y clinicamente las respuestas-desaparición de los bocios difusos pequeños o disminución de tamaño de los bocios difusos de mayor tamaño; no aparición de nuevos bocios-fueron similares a las observadas en Neuquén con la aplicación de lipiodol por vía intramuscular. No se observaron casos de yodo basedow. Los niveles de captación disminuyeron y las yodurias aumentaron si bien en grado algo menor a lo observado en Neuquén con la vía intramuscular.

INVESTIGACION ACTUAL

Uno de los aspectos menos conocidos de la etiopatogenia del bocio endémico es el referente a las modificaciones del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Las determinaciones de tirotrófina (TSH), tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) séricas por modernos métodos con radioisótopos, significaron un adelanto positivo. La reciente introducción en pruebas diagnósticas de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) posibilitó un incremento manifiesto en el conocimiento e interpretación del comportamiento del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo en los diversos cuadros patológicos.

Durante casi dos décadas se supuso que el control de la secreción de TSH de la hipófisis anterior era ejercido por el hipotálamo a través de factores o sustancias neurohumorales (45-47), pero las primeras evidencias de la presencia en hipotálamo de una sustancia con capacidad de liberar TSH se obtuvo hace 10 años (48). Esta sustancia recibió primero la denominación de factor liberador de tirotrófina (TRF) y posteriormente de hormona liberadora de tirotrófina (TRH) que es la utilizada actualmente.

EL TRH ha sido purificado de hipotálamo de diferentes especies, entre ellas el cerdo(49), la oveja (50), la vaca (51) y también del hipotálamo de seres humanos (52).-

Se ha demostrado su actividad biológica "in vitro" e "in vivo" (53-56). La estructura del TRH de origen porcino (57) y ovino (58) es la de un tripéptido cuya fórmula es L-

piroglutamil-L-histidil-L-prolinamida; este tripéptido ha sido sintetizado en varios laboratorios (59,60) demostrando tener actividad biológica similar al TRH de origen natural obtenido de cerdos u ovejas (61-62).-

Shally (63) ha postulado que el TRH debe tener la misma estructura química en diferentes especies animales y que su especificidad debe ser mínima o estar ausente. Estudios "in vitro" han demostrado que el TRH de origen humano puede liberar TSH cuando se testifica en sistemas de ensayo que emplean ratas o ratones (64) y que una preparación porcina altamente purificada eleva significativamente el TSH plasmático cuando es inyectada en seres humanos (65). Se han conseguido también respuestas positivas en el ratón, la rata y la nutria, demostrándose asimismo que el TRH sintético es efectivo cuando se lo administra por vía oral.

El metabolismo de TRH ha sido estudiado en seres humanos, mediante la administración intravenosa del compuesto marcado, determinándose una vida media en plasma de 5,3 minutos, hallándose valores de 33 ng/ml a los dos minutos después de administrar 400 ug, que descendían a 2,9 ng/ml a los 20 minutos (66). Estas determinaciones se efectuaron mediante un método radioinmunoanálisis que permite medir valores plasmáticos de TRH cuando estos son elevados, pero no discrimina en los valores basales en seres humanos en condiciones normales; mediante esta técnica pudo recuperarse un 5,5% del TRH inyectado, en la orina de las dos primeras horas y el 84% del total fué excretado en los primeros 30 minutos.

Son numerosas las investigaciones realizadas con TRH en relación a la fisiopatología tiroidea. El problema radica en la interpretación de los resultados por los diferentes esquemas utilizados, ya sea en cuanto a la forma de administración inyección única i.v., infusión continua, vía oral como en cuanto a las dosis administradas. Como consecuencia se observa gran disparidad en los resultados y se hace difícil su comparación.

La inyección única i.v. del TRH en sujetos normales, produce un aumento de la tirotrófina plasmática, cuyo pico máximo se observa alrededor de los 30 minutos, para descender luego de manera mas o menos rápida volviendo a los valores basales a los 120 minutos.

Existen discrepancias en cuanto a las modificaciones de las hormonas tiroideas. Algunos autores no observaron modificaciones cuando las dosis de TRH empleadas era de 200 ug (67), mientras que si utilizaban 800 ug de TRH observaban un aumento de los valores de tiroxina, que alcanzaba significación estadística luego de la quinta hora de la inyección, manteniéndose elevada hasta las 24 horas. La triiodotironina en cambio se eleva precozmente, alcanzando sus máximos niveles entre los 90 y 120 minutos, para declinar posteriormente y presentar valores basales a las 24 horas. Se ha observado que la T3 se eleva también empleando dosis de TRH de sólo 400 ug. Se ha estudiado también el efecto del TRH administrado por vía oral, con dosis variables de entre 20 y 80mg, encontrándose respuestas prolongadas del TSH plasmático con

picos máximos entre los 150 y 300 minutos posteriores a la ingestión, lo que prueba que el TRH es absorbido en el tracto intestinal y que por esta vía puede alcanzar los receptores específicos donde ejerce su acción.-

Los estudios realizados en pacientes hipertiroideos muestran una falta de respuesta a la inyección de TRH, consecuencia del efecto inhibitorio producido por los valores elevados de las hormonas tiroideas en plasma (68,69). La administración exógena de T3 y T4 inhibe la liberación TSH producida por el TRH, si bien este bloqueo puede ser superado, aumentando las dosis de TRH en dichos experimentos (70,71).

Los pacientes con hipotiroidismo primario, muestran elevaciones de TSH como corresponde, dado que su hipófisis no está comprometida (72,65). En pacientes considerados como hipotiroides secundarios, se observa una falta de respuesta, pero en algunos casos se obtiene elevación de TSH lo que hace presumir que en estos pacientes la lesión estaría situada a nivel hipotalámico (hipotiroidismo terciario) (73).

Poco y contradictorio es lo hallado en la literatura sobre estudios con TRH en áreas de endemia. La posibilidad de obtención en nuestro país de TRH sintético y el plan desarrollado en Malargüe nos llevó a programar el estudio del eje hipotalamo-hipofiso-tiroideo en pacientes portadores de bocio y sujetos sin bocio sometidos a la acción de la profilaxis yodada con lipiodol o controles sin tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Del total de pacientes tratados con lipiodol por vía oral y de los controles no tratados, sólo se hará referencia en el presente trabajo a aquellos en los que se efectuó la prueba dinámica de la hormona liberadora de tirotrófina.

Ocho escolares (cuatro con bocios difusos grado I y II y cuatro sin bocio) fueron medicados con 2 ml de lipiodol vía oral 6 meses antes, a fines del período escolar; ocho escolares (5 con bocio difuso grado I y II y 3 sin bocio) fueron medicados con 2 ml de lipiodol per os, 1 año antes; 4 escolares (1 con bocio y 3 sin bocio) fueron medicados con 0,7ml de lipiodol vía oral dos años antes. Doce escolares (8 con bocios grado I y II y 4 sin bocio) no recibieron medicación alguna.

Los estudios de captación tiroidea de ^{131}I , yoduria y tiroxina total sérica se realizaron según metodología ya descripta (2,29,74) en el período previo a la administración del lipiodol y a los lapsos indicados para cada uno de los grupos. En el grupo control del área de endemia, los estudios basales se efectuaron 1 año antes.

Las edades de los pacientes al efectuar el estudio dinámico de TRH oscilaban entre los 8 y 13 años.

Como referencia, iguales determinaciones se efectuaron en 10 sujetos normales de entre 11 y 20 años de edad, de área no endémica (Buenos Aires).

La prueba de hormona liberadora de tirotrófina (TRH), se efectuó en todos los pacientes y en los controles normales, tanto en área endémica como no endémica. Se comenzó a las 8 horas a.m., con los sujetos en ayunas, colocándose una cánula de Braun n.º 5 ó 1. A las 9 a.m. se extrajo sangre sin anticoagulante para determinaciones basales; se inyectó a continuación 400 ug de TRH vía i.v. en el brazo opuesto al de la cánula, en inyección única obteniéndose muestras de sangre a los 20, 40, 60 y 120 minutos en que se retiró la cánula. Posteriormente se obtuvo una muestra de sangre a las 24 horas.

Luego de separar el suero de las muestras, se congeló el mismo hasta el momento de las determinaciones. Todas las muestras, aún las de los controles de área no endémica, fueron procesadas simultáneamente para cada una de las determinaciones. Se dosó tirotrófina (TSH) y triiodotironina (T3) por radioinmunoanálisis (75,76) y tiroxina (T4) por análisis por competición (74).

El análisis estadístico se efectuó utilizando el método de la dependencia, para comparar cada valor con el basal y el análisis de variancia de clasificación de una entrada y el método de rangos múltiples, para comparar los distintos grupos (77,78,79).-

Los escolares tratados con lipiodol, pertenecían en su totalidad a la escuela El Alambrado. Los controles de área de endemia pertenecían a esta misma escuela (siete de ellos) y a la de Ranquil Norte.-

RESULTADOS

Todos los pacientes en los que se realizó la prueba del TRH eran clínicamente eutiroides y se había descartado afecciones intestinales renales y pulmonares. Su peso y talla eran adecuados a la edad para sus características raciales (2).

La Tabla 3 muestra las variaciones observadas en los niveles de captación tiroidea a la 1 y 24 horas, la yoduria y la tiroxina total sérica (T4). El grupo A, pacientes de área endémica tratados con 2 ml de lipiodol 6 meses antes, muestra los mayores descensos de la captación de 24 horas y aumentos más significativos de la yoduria como era de esperar, seguido por el grupo B, constituido por pacientes tratados con 2 ml de lipiodol 1 año antes y por el grupo C pacientes tratados con 0,7ml de lipiodol 2 años antes que mostraba los menores cambios en estos dos parámetros, indicando que la dosis podía ser algo pequeña pero a los dos años todavía alcanzaban a manifestarse los efectos de la profilaxis.

El grupo D pacientes no tratados de área endémica no

mostraban modificaciones en la captación y en la yoduria como era de esperar. Los valores más bajos de captación y las yodurias más elevadas que se observan en este grupo D en las determinaciones basales al compararlas con los otros grupos, están producidas, como ya ha sido indicado, por la circunstancia de estar constituido por alumnos de dos escuelas con distintos aportes dietarios de yodo (Tabla 1).

Los niveles basales de T4, si bien en rangos normales en todos los grupos de área endémica, son inferiores a los controles de área no endémica. Como consecuencia de la medicación yodada, se observa un incremento de los mismos, más marcado en el grupo A que en el B. No se observaron modificaciones significativas de los niveles de T4 por acción del TRH, razón por la cual los valores no se consignan.

Tampoco se observaron diferencias entre los valores de ninguno de los parámetros estudiados (captación, yoduria, T4, TSH, T3) entre pacientes con o sin bocio en los diferentes grupos.

La tabla 4 muestra las variaciones de los niveles séricos de TSH en cada uno de los 5 grupos estudiados, como consecuencia de la inyección de TRH, al mismo tiempo se expresa el promedio del total de los pacientes tratados con lipiodol. Dado que el grupo C- pacientes tratados lipiodol, 0,7 ml, dos años antes-está constituido por un escaso número de pacientes y la dosis y tiempo de administración son muy distintos a los grupos A y B, en la tabla 5 y en la figura 3 se muestran los valores obtenidos en estos dos últimos grupos en conjunto, comparándolos con los controles de área endémica y no endémica.

Los pacientes de zona endémica mostraron valores más altos de TSH que los normales de área no endémica y una elevación mucho más significativa a los 20 minutos. Los pacientes tratados con lipiodol mostraron descenso de los valores de TSH a los 120 minutos acercándose a los valores basales pero sin alcanzarlos, con p de 0,01. El grupo de área endémica no tratado, desciende muy levemente los valores a los 120 minutos, siendo la diferencia con los valores observados en el grupo tratado muy significativa.

En la tabla 6 se muestran las modificaciones producidas en los niveles séricos de triiodotironina (T3). Las T3 basales de los pacientes de área endémica son significativamente las altas que las de los normales de control, observándose un aumento creciente de los niveles correlacionado con las dosis de lipiodol y el tiempo de administración, si bien las diferencias entre los grupos de área endémica no son significativas.

Por las razones ya expuestas -vide supra- en la tabla 7 y en la figura 4 se muestran en conjunto los grupos A y B, tratados con 2 ml de lipiodol, comparándose con los grupos D y E. Puede observarse que todos los grupos alcanzan su pico de niveles máximos de T3 a los 120 minutos descendiendo a las 24 horas sin alcanzar los niveles basales en el área endémica. Las diferencias, en cualquiera de los lapsos en que se determinó T3 entre los pacientes de área endémica y no

endémica, son significativas.

DISCUSION

COMPORTAMIENTO DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEO EN AREA DE ENDEMIAS

Si bien han sido motivo de profusa investigación la influencia de las variaciones de los valores de T4, T3 y TSH en los mecanismos de adaptación a la deficiencia de yodo y más recientemente, el papel de la hormona liberadora de TSH, hemos hallado en la literatura especializada escasas referencias a las modificaciones que la profilaxis yodada pudiera producir en la respuesta al TRH, ya sea en estudios precoces como tardíos.

En época previa a la etapa de introducción a la clínica de los métodos "in vitro" con isótopos radiactivos, es frecuente hallar referencias a valores bajos, normales o aún altos de yodo proteico en las zonas de endemia; estas variaciones se observaban aún entre las poblaciones no bociosas de áreas endémicas. (80-84).-

En época reciente, Vagenalis y col (85) estudiaron un grupo de 23 pacientes bociosos en Grecia, comparándolos con 10 no bociosos de la misma región y con 30 controles de Boston (USA). Los valores de T4 eran similares a los observados por nosotros y no se diferenciaban en bociosos y no bociosos, siendo inferiores a los hallados en los controles. Los niveles de T3 y TSH eran algo más elevados en los pacientes con bocio pero se mantenían en los rangos normales. Consideran estos autores que el aumento de T3 entre los bociosos estaría relacionado ó a un aumento de la conversión periférica de T4 en T3 o a un aumento de la secreción tiroidea de T3, si bien se inclinaban hacia esta última hipótesis, dado que se ha indicado que animales con dietas deficientes en yodo muestran una relación T3/T4 aumentada (86), consideran que la hipersecreción de T3 es parte de la adaptación a la moderada o severa deficiencia de yodo y que tanto este aumento de T3 como el bocio pueden observarse sin aumento demostrable de TSH.

Patel y col (87) en estudios realizados en Nueva Guinea en 30 sujetos bociosos y 22 no bociosos, incluyendo en el grupo 3 sordomudos y 1 hipotiroideo, indican que el 73% de los pacientes con bocio y el 32% de los no bociosos presentaban valores subnormales de T4. La T3 por el contrario se observaba elevada en el 30% de los bociosos, con un promedio para todo el grupo de 151 ng/100 ml, mientras que en los no bociosos el promedio era de 99 ng/100 ml, con un 36% de valores bajos. No se observaron diferencias importantes en los valores de TSH entre bociosos y no bociosos encontrándose un 23% de pacientes con elevaciones groseras de la tasa sérica de esta hormona. En los comentarios se indica que los pacientes con T3 elevada y T4 baja eran predominantes en el grupo de bociosos mientras que aquellos que presentaban T3 normal eran en su mayoría no bociosos.

Consideran que los valores aumentados de T3 están producidos por una mayor secreción de la hormona, permitiendo este mismo mecanismo, a estos pacientes con T4 baja y moderado aumento de TSH permaneces eutiroides.

Delange y Col (88) encuentran en pacientes de las islas Idjwi valores muy elevados de TSH a pesar de no evidenciarse hipotiroidismo y Buttfield y Col (89) en Nueva Guinea, encuentran también valores elevados de TSH. Chopra y Col (90) en área endémica, observaron valores discretamente bajos de T4, similares a los hallados por nosotros, elevación de la T3 y de la TSH con aumento consecuente de la relación T3/T4, indicando estos autores que la TSH correlacionó inversamente con la T4 mientras que no se observó correlación con la T3. Deducen que la T4 circulante ejerce un servomecanismo negativo sobre la secreción de TSH y que este efecto es más importante que el de la T3. Nosotros hemos observado una correlación inversa entre la relación T3/T4 y la yoduria (figura N°5 y tabla N°8). Nuestros pacientes sin tratamiento yodado, presentaban valores de T4 en rangos normales bajos y valores de T3 significativamente mas altos que los de los controles de área no endémica, lo que concuerda con lo referido por la mayoría de los autores. Esta situación se revierte en los pacientes tratados con lipiodol, de acuerdo al tiempo de tratamiento. Estos hallazgos estarían acordes con el papel permisivo de TSH de incrementar la síntesis de T3 en glándulas deficientes de yodo y con la hipersensibilidad de las tiroides deficientes de yodo a la acción bociógena del TSH demostrada por Bray (91) y por Studer y Greer (92).

El mecanismo de secreción aumentada de T3 puede deberse a la acción combinada de la estimulación por TSH y a la tiroglóbulina hipoyodada. La deprivación crónica de yodo lleva a alteraciones de la distribución tiroidea de aminoácidos caracterizada por un incremento de la relación T3/T4 (87); por otra parte la tiroglobulina de reciente síntesis, contiene mayor cantidad relativa de T3 que de T4 y se proteoliza más rápidamente ante el estímulo de TSH que la tiroglobulina más antigua, que progresivamente esta más yodada y presenta un mayor contenido de T4. El mencionado Patel (87) sugiere que en algunos casos con valores bajos de T3, en que se observa una tendencia a secretar menor proporción de esta hormona, podría explicarse por la presencia de insuficiente tejido como para responder al estímulo del TSH; alternativamente sugiere que en algunos sujetos sin bocio de área de endemia, el grado de deficiencia yódica quizás no es tan severa ó lo elevación de TSH lo suficientemente prolongada o intensa como para producir hiperplasia tiroidea o hipersecreción de T3. Estas interpretaciones podrían explicar los hallazgos de Pineda y col (93) de valores mas bajos de T3 en área endémica de Chile al compararlos con los de área no endémica, mientras que las tasas de T4 y TSH eran similares en los dos grupos.

En nuestros pacientes no observamos correlación entre los valores basales de TSH y de T3 ó T4, así como tampoco los dos sujetos sin bocio incluídos en el grupo no sometido a profilaxis yodada, mostraban diferencias en los niveles de las tres hormonas mencionadas con respecto de los pacientes con bocio.

Pinchera y col (94) estudiaron 10 adultos bociosos de la región de Luca, Italia, utilizando 200 ug de TRH. Observaron un pico de elevación de TSH entre los 20 y 30 minutos, pero tanto los valores basales como los alcanzados por la acción del TRH fueron similares a los obtenidos en normales de control. Tampoco encontraron modificaciones en los niveles de T4, deduciendo que no hay evidencias de alteraciones en la respuesta al TRH en zonas de endemia. Scriba y col (95) estudiando un área endémica cercana a Munich y utilizando también 200 ug de TRH observaron en el 78% de sus pacientes, valores de TSH en rangos normales, T4 discretamente disminuída y T3 algo aumentada. El pico de elevación de TSH bajo el estímulo de TRH se obtuvo a los 30 minutos y fué apenas significativamente mayor que el observado en los controles; en los 11 pacientes restantes se encontraron valores basales de TSH de 7,75 uU/ml y el pico a los 30 minutos con 32,4 uU/ml de promedio. Estos valores son similares a los observados en nuestro grupo con 400ug de TRH, pero estudios previos realizados por nosotros mostraron que no existía diferencia en la respuesta de TSH en controles normales entre pruebas realizadas con 200 y con 400 ug de TRH.

Lewitus y col (96) observaron en Israel valores basales de TSH superiores a los promedios normales, si bien las diferencias no son significativas. No observaron correlación entre los valores de TSH, captación de ^{131}I y existencia o no de bocio. Utilizando 200 g de TRH refieren un ascenso precoz del TSH en sus casos.

Pineda y col, ya mencionados (93) no observaron diferencias en la respuesta al TRH en sus pacientes con bocio y en los controles. Medeiros Neto (97), utilizando 500 ug de TRH, indica que los pacientes sin bocio de la zona de endemia de Sao Bento de Sapucaí, Brasil, a pesar de una ingesta de yodo por debajo del mínimo recomendable, presentaban valores de T4, T3 y TSH y respuesta al TRH normal. Estos sujetos, sugiere Medeiros Neto, superarían las condiciones de carencia yodada a través de una mejor y mas eficiente producción diaria de hormonas tiroideas por una alta capacidad de adaptación tiroidea a la carencia de yodo. Los pacientes con bocio endémico de la misma zona, presentan valores normales de T3 y T4 pero sus niveles basales de TSH son significativamente mas altos que los de los controles y presentan una respuesta exagerada al estímulo con TRH con lento retorno a los valores basales.-

Nuestros pacientes de área endémica, no sometidos a la profilaxis yodada, muestran valores bajos, pero dentro del rango normal, de T4 y cifras elevadas de T3 y TSH. La respuesta de TRH fué exagerada y prolongada; a los 120 minutos de la administración de TRH, los valores de TSH duplican todavía los basales. La T3 se eleva precozmente y alcanza su pico a los 120 minutos, permaneciendo elevada aún a las 24 horas y si bien la diferencia no es significativa con el test de "t", es significativa para el test de la dependencia ($p < 0,05$). Estas observaciones indicarían la existencia de una reserva hipofisaria aumentada de TSH.

RESPUESTA A LA PROFILAXIS YODADA

Es conocido el hecho que establecida correctamente la profilaxis yodada, se produce una remisión de las alteraciones observadas durante el período de deficiencia de yodo (21,22, 30,31,33,38,40,41,42,43) y los valores de T4, de captación tiroidea de radioyodo y las yodurias se normalizan.

Las referencias mas recientes al respecto se refieren especialmente a la utilización de lipiodol, consecuencia lógica por ser el método introducido en último término. Por otra parte en las regiones sometidas al uso de sal yodada durante largos períodos se carece de información previa sobre determinaciones de T3, T4 y TSH y la acción del TRH, dado que estas técnicas se hallan a nuestra disposición desde hace pocos años.-

Hemos referido anteriormente (30,31) los efectos de la administración del lipiodol por vía oral sobre el cuadro clínico y niveles de captación, tiroxina y yoduria utilizando dosis de lipiodol por vía oral entre 0,5 y 1 ml. El efecto era evidente, si bien se consideraba que dosis mayores podría prolongar el mismo y alejar los lapsos de repetición de las dosis, por lo que se las incrementó a 2 ml por vía oral y se efectuaron los controles a los 6 meses y al año. Al no disponerse de TRH al iniciar el programa se decidió administrar lipiodol a la mitad de la población estudiada, con el objeto de que la otra mitad pudiera emplearse como testigo equivalente a las determinaciones basales.

Existe muy poca experiencia sobre las modificaciones de la prueba dinámica de TRH por la profilaxis yodada. Pineda (93) indica haber administrado 100ug/día de yodo, en forma de IK al 1/1000, sin referir el tiempo de administración, observando que sólo los pacientes sin bocio-4 en total- se diferenciaban de los controles en lo que respecta al incremento de TSH que era significativamente menor, mientras que 10 pacientes con bocio no modificaban la respuesta con respecto al período previo. Es de destacar, que como se ha mencionado en párrafos precedente, este autor no encuentra diferencias en las determinaciones basales entre los pacientes de área de endemia y los controles en lo que respecta a los valores de tsh y la respuesta al TPH.

Medeiros Neto (97), realiza el estudio de la prueba del TRH, utilizando 500 ug, en período previo ya los 3 y 6 meses de la administración de 3 ml de lipiodol por vía intramuscular. Habíamos comentado que la respuesta al TRH en las determinaciones previas a la profilaxis eran similares a las nuestras, si bien sus niveles de TSH son discretamente mas bajos, quizás por diferencia de metodología. A los 3 y 6 meses se observó la normalización de los valores basales de TSH, a los 3 meses la respuesta al TRH es todavía algo exagerada y prolongada, llamandó la atención que a los 6 meses los valores sean más bajos en todos los lapsos que a los 3 meses. El escaso número de observaciones -sólo tres pacientes- no permiti-

te mayores comentarios pero es evidente que la medicación yodada ha producido un cambio en la respuesta al TRH que traduce una disminución de la reserva hipofisaria de TSH.

Nuestros pacientes sometidos a terapéutica yodada, muestran valores de TSH y T3 basales mas bajos que los controles de área endémica no tratados no siendo la diferencia significativa; este descenso de los valores se correlaciona con el lapso de administración, en los pacientes a los que se les administró 2 ml de lipiodol. El grupo C, debido al pequeño número de casos que los constituye no permite obtener conclusiones significativas. La respuesta al TRH se presenta exagerada pero los valores descienden mas precozmente y a los 120 minutos, si bien algo mas elevados que los basales, son mas bajos que los observados en el grupo no yodado (figura 4) siendo esta diferencia significativa.

Si bien nuestros pacientes son niños de entre 8 y 13 años de edad, a los fines comparativos debemos mencionar que no hay evidencias de que la respuesta al TRH sea distintas en niños que en adultos jóvenes (98).

En la administración del lipiodol por vía oral, se ha determinado una absorción del 70% (30) del que gran parte se deposita en el tejido graso, metabolizándose lentamente. Existen variaciones individuales de absorción que puede presentarse disminuida en sujetos con insuficiencia digestiva. En nuestros pacientes se descartó esta posibilidad por lo que puede considerarse que la dosis administrada era algo menor que la mitad de la utilizada por Medeiros Neto en lo que respecta a la disponibilidad tiroidea de yodo.-

No hemos hallado referencias sobre la posibilidad de una inhibición de la respuesta del TRH por acción directa del yodo, tal como se ha observado con las hormonas tiroideas, por lo que las modificaciones producidas en nuestros pacientes en lo que respecta a los niveles de TSH y T3 como respuesta al TRH deben atribuirse al igual que los otros parámetros tiroideos estudiados (T4, captación y yoduria) al mayor aporte tiroideo de yodo con normalización parcial de las tasas de secreción hormonal tiroidea, El lapso transcurrido de 1 año no aparece como suficiente para corregir totalmente las alteraciones producidas por la prolongada deficiencia de yodo. Serán necesarios nuevos controles, manteniendo el adecuado aporte de yodo mediante la repetición de dosis de lipiodol con el objeto de determinar el momento en que se obtenga la normalización del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.

CONCLUSIONES

En áreas de endemia la deficiencia de yodo produce una alteración en el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo que se traduce en un aumento de la reserva hipofisaria de TSH y una alteración de la secreción de T4 y T3 que estarían correlacionadas con la deficiente yodación de tiroglobulina y su rápido

recambio, dependiendo las alteraciones de la capacidad de respuesta del tejido tiroideo funcionante.

La respuesta a la hormona liberadora de tirotrófina se traduce por aumentos exagerados y prolongados de TSH y T₃ suéricas. A través de estos dos mecanismos, en especial el aumento de secreción de TSH y como respuesta a la secreción preferencial de T₃ sobre T₄, trataría de mantenerse el estado de eutiroidismo, no siempre logrado.

La profilaxis yodada produce una disminución de los valores suéricos de TSH y T₃, una disminución de la reserva hipofisaria de TSH e incremento de la tiroxina suérica, como manifestación de la normalización de los mecanismos de regulación del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Desde el punto de vista clínico la profilaxis yodada produce la desaparición de la endemia y a través de un aporte yodado adecuado y una función tiroidea normal de las embarazadas, la desaparición del cretinismo endémico.

El lipiodol ultrafluido se presenta como el método mas adecuado de profilaxis del bocio endémico en las regiones donde no pueda cumplimentarse correctamente el empleo de sal yodada o esta no se utilice en cantidades suficientes. La vía oral dada la respuesta clínica obtenida y las modificaciones que se han observado de los parámetros que estudian el eje hipotálamo hipofiso-tiroideo aparece como adecuada con las ventajas de no ser necesario personal especializado para su administración y no observarse la aparición de casos de yodo-basedow.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración del Dr. J.C. Scornavacchi por su asesoramiento y colaboración en la realización de las técnicas de radioinmunoensayo y del Dr. A. Rinaudo por su colaboración en las tareas de control clínico de los pacientes.

Asimismo desean dejar constancia de la colaboración de los Laboratorios Endocrino Argentino, ELEA, S.R.L. que proveyó la Hormona Liberadora de Tirotrófina, producida en el país, a quienes agradecen sinceramente la confianza que les manifestaron.

A Sanidad Escolar de la Dirección Provincial de Escuelas de la Provincia de Mendoza y al Dr. Antonio Alberto Perez Osorio por la colaboración y el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

TABLA 1

INCIDENCIA DE BOCIO. VALORES DE CAPTACION TIROIDEA DE ¹³¹I Y DE YODURIA ENTRE LOS ESCOLARES DEL AREA DE MALARGUE

Escuela	Nº de casos	Bocio (%)	Captación Tiroidea (%)		Yodo Urinar (µg/d)
			1a h	24 h	
Nº 540 Río Chico	29	93,0	20,6	61,6	21,2
Nº 539 El Manzano	24	62,5	21,2	63,7	55,0
Nº 541 El Alambrado	61	57,3	21,2	63,6	35,3
Nº 537 Huemul	79	56,2	14,6	53,6	49,7
Nº 534 Bardas Blancas	27	25,9	12,9	49,1	39,0
Nº 535 Ranquil Norte	96	64,6	13,1	43,0	43,1
TOTAL	316	60,4	16,2	54,2	35,9

TABLA 2

VALORES DE LA CINETICA DE YODO EN 15 NIÑOS DEL AREA DE MALARGUE ESTUDIOS REALIZADOS EN NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS DE EDAD

	CG (ml/min)	CK (ml/min)	PII (ug/d.)	AIU (ug/d.)	YODURIA (ug/d.)
\bar{X}	55,1	31,4	0,63	50	28,1
E.S. ±	8,2	1,2	0,04	2	1,8

X : Promedio; E.S. : Error standard
 C.G.: depuración tiroidea de yoduros
 C.K.: depuración renal de yoduros
 P.I.I.: fracción plasmática de yodo inorgánico
 A.I.U.: captación tiroidea absoluta de yoduro
 Yoduria: yodo en orina

TABLA 3
VALORES DE CAPTACION TIROIDEA DE ¹³¹I, YODURIA Y TIROXINA TOTAL
SUERICA-BASALES Y POST ADMINISTRACION DE LIPIODOL POR VIA ORAL

	Nº de Casos	Captación Tiroidea ¹³¹ I % 24 hrs		Yoduria (µg/d)		Tiroxina (µg/100ml)	
		PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
GRUPO A lipiodol 2ml 6 meses antes	8	62 7	23 2	23 8	162 34	6,9 0,6	8,1 0,8
GRUPO B lipiodol 2ml 1 año antes	8	64 6	33 3	32 9	122 15	6,4 0,7	7,4 0,7
GRUPO C lipiodol 0,7ml 2 años antes	4	72 4	45 2	22 11	60 10		
GRUPO D controles área endémica	12	57 6	56 2	56 5	62 4	6,6 0,3	6,8 0,4
GRUPO E controles área no endémica	10		25 5		189 22		8,4 0,4

Promedio y error standard

TABLA 4
PRUEBA DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)
VALORES DE TIROTROFINA (TSH)

	Nº de casos	Basal	Valores de TSH (µU/ml)		
			20 min	40 min	120 min
GRUPO A lipiodol 2ml 6 meses antes	8	7,1 0,9	27,5 6,2	22,9 3,9	12,8 2,4
GRUPO B lipiodol 2ml 1 año antes	8	10,0 1,2	31,6 4,1	23,3 3,4	15,2 2,0
GRUPO C lipiodol 0,7ml 2 años antes	4	13,5 3,4	28,8 6,6	21,3 4,8	15,0 5,0
TOTAL GRUPOS CON LIPIODOL	20	9,6 1,4	27,4 3,2	22,7 2,2	14,1 1,5
Controles área endémica	12	11,6 1,5	33,0 4,4	30,5 5,0	23,3 4,2
Controles área no endémica	10	3,3 0,5	14,3 4,0	11,8 2,1	4,5 1,3

Promedio y error standard

TABLA 5
PRUEBA DE HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)
RESPUESTA DE LA TIROTROFINA (TSH) - COMPARACION DE PACIENTES TRATADOS
CON 2 ml DE LIPIODOL 6 MESES Y 1 AÑO ANTES CON CONTROLES NO TRATADOS

	Nº de casos	Basal	Valores de TSH (uU/ml)		
			20 min	40 min	120 min
GRUPOS A y B lipiodol 2 ml	16	8,6 0,8	29,5 3,6	23,1 2,5	13,9 1,5
GRUPO D control área endémica	12	11,6 1,5	33,0 4,4	30,5 5,0	23,3 4,2
GRUPO E control área no endémica	10	3,3 0,5	14,3 4,0	11,8 2,1	4,5 1,3
p.entre AByD		n.s.	n.s.	n.s.	0,01
p.entre AByE		0,01	0,01	0,01	0,01
p.entre DyE		0,01	0,01	0,01	0,01

Promedio y error standard

TABLA 6
PRUEBA DE HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)
VALORES DE TRIYODONINA (T₃)

	Nº de casos	Basal	Valores de T ₃ (ng/100ml)		
			50 min	120 min	24 hrs
GRUPO A lipiodol 2ml 6 meses antes	8	204 34	255 25	291 36	274 26
GRUPO B lipiodol 2ml 1 año antes	8	246 25	292 19	393 17	288 20
GRUPO C lipiodol 0,7ml 2 años antes	4	250 30	302 24	318 36	254 27
TOTAL GRUPOS con LIPIODOL	20	230 18	279 19	313 17	278 14
GRUPO D Controles área endémica	12	259 25	319 26	357 20	290 27
GRUPO E Controles área no endémica	10	133 13	125 12	198 31	125 17

TABLA 7
 PRUEBA DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)
 RESPUESTA DE LA TRIYODOTIRONINA (T₃) - COMPARACION DE PACIENTES TRATADOS
 CON 2 ml DE LIPIODOL 6 MESES Y 1 AÑO ANTES CON CONTROLES NO TRATADOS

	Nº de casos	Basal	Valores de T ₃ (ng/100ml)		
			60 min	120 min.	24 hrs.
GRUPOS A y B lipiodol 2 ml	16	225 25	274 20	309 36	281 16
GRUPO D control área endémica	12	259 25	319 26	357 20	290 27
GRUPO E control área no endémica	10	133 13	125 12	198 31	125 17
p.entre AByD		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p.entre AByE		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
p.entre DyE		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

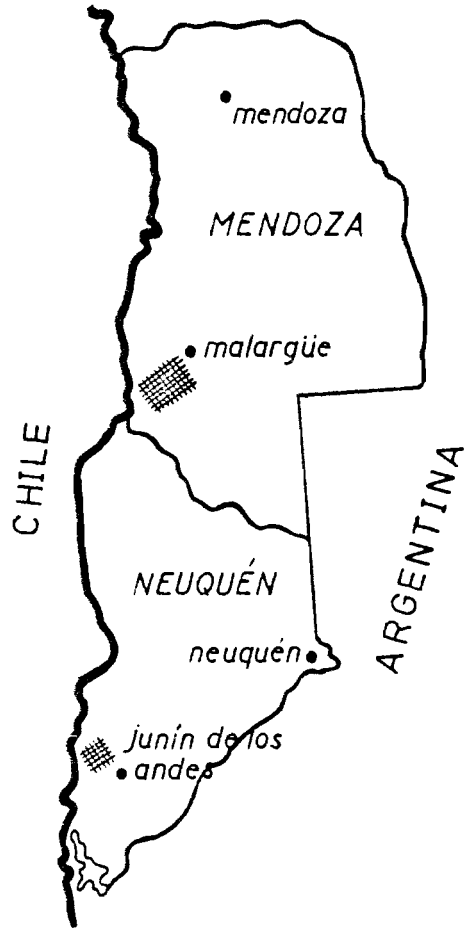


FIGURA 1

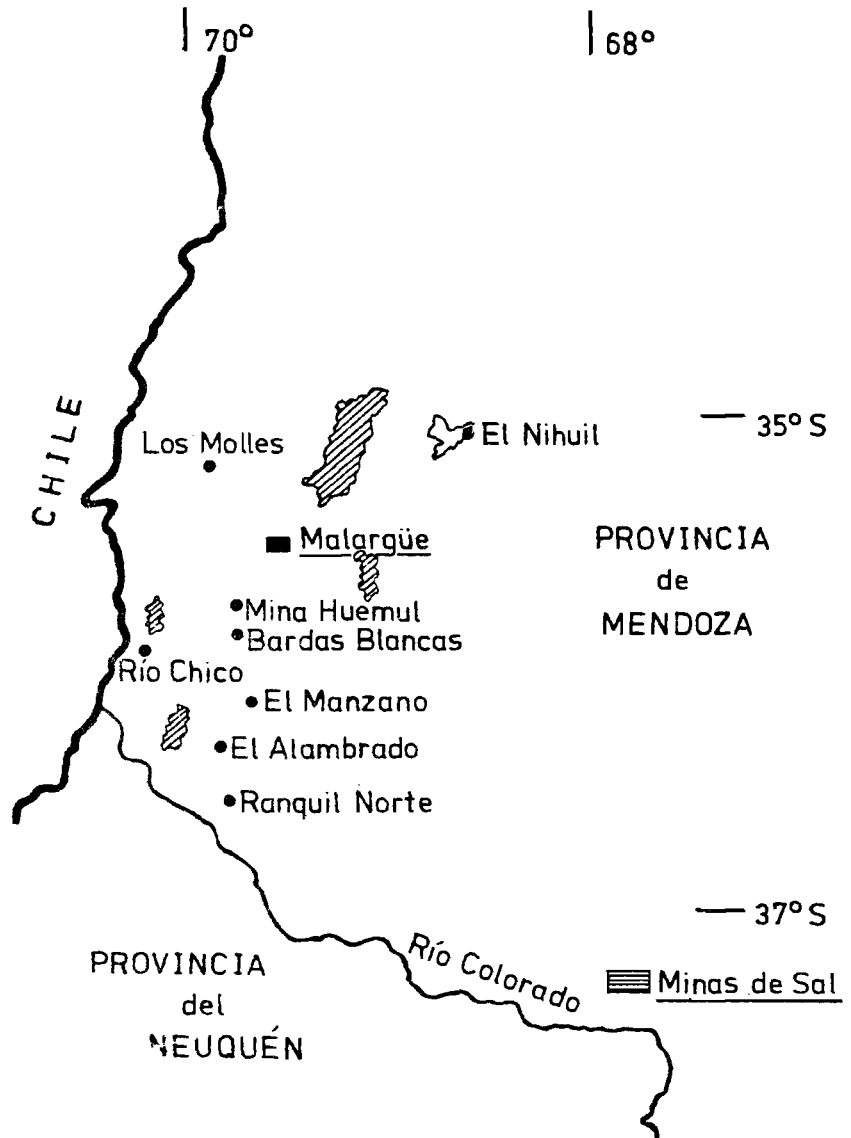


FIGURA 2

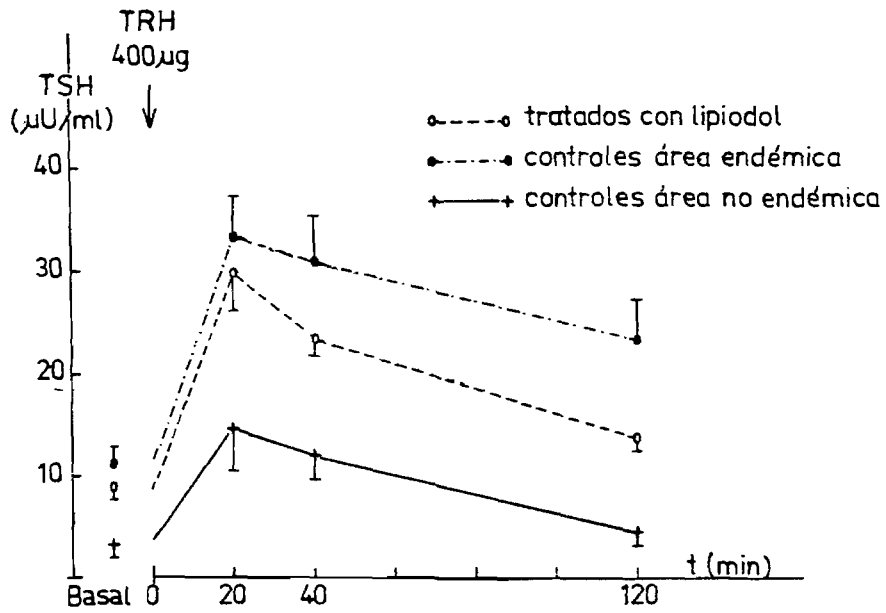


FIGURA 3
PRUEBA DE HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)
VALORES DE TIROTROFINA (TSH)

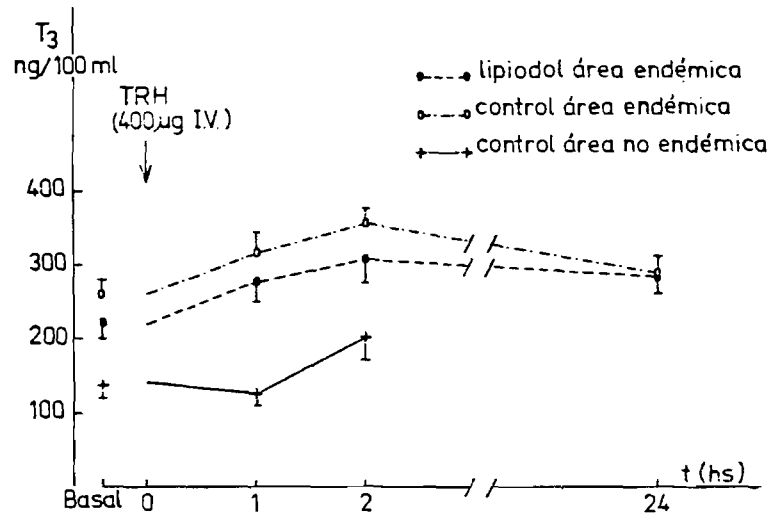


FIGURA 4
PRUEBA DE HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH)
VALORES DE TRIIODOTIRONINA (T₃)

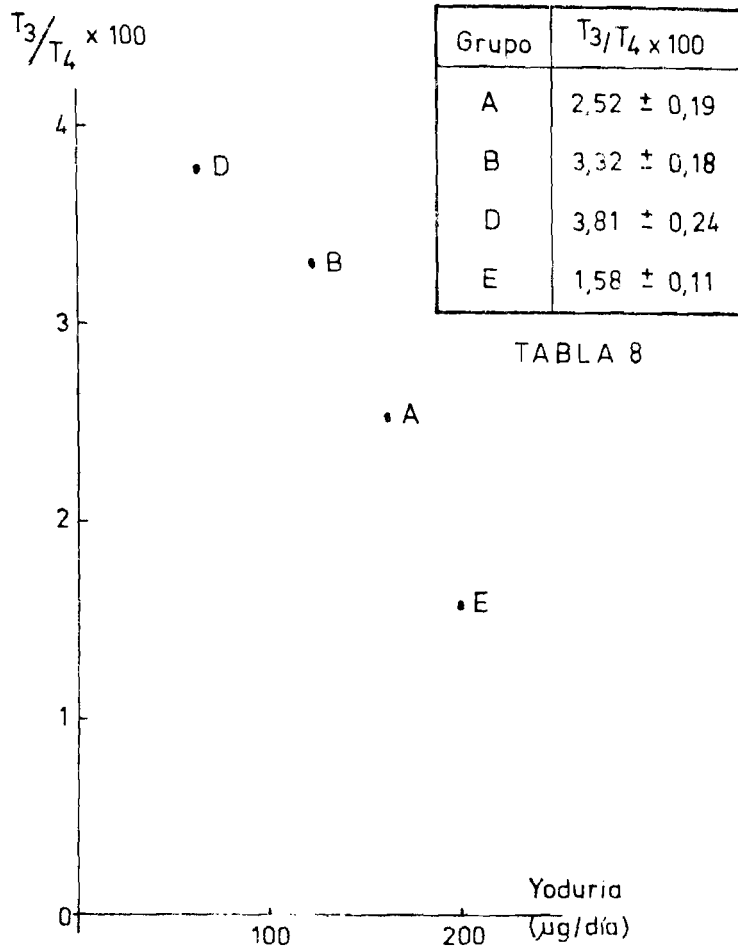


FIGURA 5

CORRELACION ENTRE RELACION T3/T4 EN SUERO Y YODURIA

- 1- DEGROSSI, O.J.- Bol. Clin. Endocr. Metab. 3: 187, 1964.
- 2- DEGROSSI, O.J., PECORINI, V. y ALTSCHULER, N.-"El Bocio Endémico", Comisión Nac. Energ. Atómica, Buenos Aires, 1970, pg 1.
- 3- KELLY, F.C. and SNEDDEN, W.W.- En "EL Bocio Endémico", Org. Mundial de la Salud, Ginebra, 1961, pg 27.
- 4- CROTTI, A.- "Diseases of the thyroid, parathyroid and thymus", 3rd Ed. London, pg 469.
- 5- LEWIS, J.T.- Sém. Méd. (Bs. As.) 2: 713, 1924.
- 6- MAZZOCCO, P.-Rev. Soc. Argent. Biol., 5: 440, 1929.
- 7- MAZZOCCO, P.-Rev. Soc. Argent. Biol., 5: 463, 1929.
- 8- BUSTOS, F.M.-Bol. Acad. Argent. Cirug. 33: 899, 1949.
- 9- PASQUALINI, R.Q.- Rev. Asoc. Méd. Argent. 60: 1010, 1946.
- 10- PERINETTI, H.- El Día Méd. (Bs. As.) 27:75, 1955.
- 11- TRUCCO, E.- Primer Cong. Argent. Endocr. Metab., Bs. As. 1963, Relatos del Congreso, pg. 11.
- 12- SALVANESCHI, J.- Primer Col. Argent. Hormonas Tiroideas, Bs. As., 1968 pg 193.
- 13- SOTO, R., ROZADOS, I., CODEVILLA, A.H., WEINSTEIN, M., RABINOVICH, L., GOLDBERG, D., y SARTORIO, R.-Rev. Argent. Endocr. Metab. 11: 93, 1965.
- 14- BIRCHER, E.- Schweiz. med. Wschr. 52: 713, 1922.
- 15- COINDET, J.F.- Ann. Chim. Pys. 15: 49, 1820.
- 16- MARINE, D. and KIMBALL, O.P.- J.A.M.A. 77: 1068, 1921.
- 17- HOLLMANN, J.M.- Bull. Wld. Hlth. Org. 18: 255, 1958.
- 18- MOTOVINOVIC, J. and RAWALINGASWANI, V.- Bull. Wld. Hlth Org- 18: 233, 1958.
- 19- NICOD, J.L. - Bull. Wld. Hlth, Org. 9: 259, 1953.
- 20- STAWBURY, J.B. BROWNELL, G.L., RIGGS, D.S., PERINETTI, H., ITOIZ, J. and del CASTILLO, E.B.- In "Endemic Goiter. ADAPTATION OF MAN TO IODINE DEFICIENCY", Harvard University Press, Cambridge, 1954.
- 21- PERINETTI, H., GINER, M., BARBEITO, A., CANGIANI, I., PARISII, I., PATURSO, E.O. and MARTINO, H.- In "Advances in thiroid Research", Pergamon Press London, 1961, pg 283.
- 22- ONATIVIA, A.- Primer Cong. Argent. Endocr. Metab., Bs.As., 1963. Relatos del Congreso, pg 11.
- 23- DEGROSSI, O.J., ALTSCHULLER, N. WATANABE, T., SALVANESCHI, j., PEREZ SOMIGLIANA, M.C., MOYA, M., ENRIORI, C.L. and ONATIVIA, A.- Acta Endocr. Panam. 3: 163, 1972.

- 24- WEINSTEIN, M., SOTO, R., CODEVILLA, A.M. J. Clin. Endocr. 27; 72, 1967.
- 25- DEGROSSI, O.J., FORCHER, H., WATANABE, T., VALERO, R., SANTILLAN, C., y ALTSCHULER, N.-Rev. argent. Endocr. Metab. 14: 177, 1968.-
- 26- DEGROSSI, O.J., WATANABE, T., PECORINI, V., EMRIORI, C., ALTSCHULER, N.
- 27- DEGROSSI, O.J. y WATANABE, T.-Rev. Argent. Endocr, Metab. 15: 97, 1969.
- 28- DEGROSSI, O.J., ALTSCHULER, N., FORCHER, H., ZANINOVICH, A. MUTCHINIK, O. and ENRIORI, C.- In "Endemic Goiter", PAHO, Washigton, 1969, pg 149.
- 29- DEGROSSI, O.J., WATANABE, T., ALTSCHULER, N., PECORINI, V. and SANTILLAN, C.- In "Endemic Goiter", PAHO, Washington, 1969, pg 159.
- 30- WATANABE, T., DEGROSSI, O.J., SANTILLAN, C., EL TAMER, E., SOTORRES, A., ALTSCHULER, N., and FORCHER, H.- Rev. argent. Endocr. Metab. 17: 83, 1971.
- 31- DEGROSSI, O.J., WATANABE, T., ALTSCHULER, N., EL TAMER, E., CARNEIRO, L., SALVANESCHI, J. and PECORINI, V.- Rev. argent. Endocr. Metab. 17: 91, 1971.
- 32- BRUSH, B.E., and ATLAND, J,K,-J. Clin. Endocr. 12: 1380, 1952.
- 33- WATANABE, T., GARBERI, J.C., SPORN, V., SALVANESCHI, J. y DEGROSSI, O.J.- Medicina (Bs. As.) 32: 625, 1972.
- 34- DEGROSSI, O.J., WATANABE, T., ALTSCHULER, N., ALTSCHULER, N., ONATIVIA, A. and SALVANESCHI, J.- V. Reunión del Grupo de Investigación del Bocio Endémico (PAHO), Sao Paulo, Brasil, 1973. En prensa.
- 35- ALTSCHULER, N., DEGROSSI, O.J., CERIANI, R., PORCHER, H., MAYOR, V., and ENRIORI, C.- En "Endemic Goiter", PAHO, Washington, 1969, pg 168.
- 36- CLARKE, K.H., MCCULLAGH, S.F. and WINIKOFF, D.- Med. J. Austr. 1:89, 1960.
- 37- DELANGE, F., THILLY, C., POURBAIX, P. and EERMANS, A.M.- In "Endemic Goiter", PAHO, Washington, 1969, pg 118.
- 38- BUTTFIELD, J.H. and HETZEL, B.S.-In "Endemic Goiter", PAHO, Washington, 1969, pg 132.
- 39- FIERRO-BENITEZ, R., RAMIREZ, J., ESTRELLA, E., JARAMILLO, C., DIAZ, C., and URRESTA, J.- In "Endemic Goiter", PAHO, Washin ton, 1969, pg 306.
- 40- PRETELL, E.A., MONCLOA, F., SALINAS, R., GUERRA GARCIA, R., KAWANO, A., GUTIERREZ, J., PRETELL, J. and WAN, M.- In "En demic Goiter", PAHO, Washington, 1969, pg 419.
- 41- PRETELL, E.A.- In "Human development and the thyroid gland", Ed. J. Bl Stanbury and R.L. Kroc, Plenum Publishing co., New York, 1974, pg 267.

- 42- RAMIREZ, I., FIERRO-BENITEZ, R., ESTRELLA, E., JARAMILLO, C. DIAZ, C. and APRESTA, J.- In "Endemic Goiter", PAHO, Washington, 1969, pg 341.
- 43- WATANABE, T., MORAN, D., EL TAMER, E., SATANELONI, L., SALVANESCHI, J., ALTSCHULER, N., DEGROSSI, O.J. and NIEPOMNISCZE, H.-V. Reunión del Grupo de Investigación del Bocio Endémico (PAHO), Sao Paulo, Brasil, 1973. En prensa.
- 44- STANELONI, L.- Segundo Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas y Paratiroides., Ed: N. ALTSCHULER, J. BALATI, O.J. DEGROSSI, M. PISAREV y V. SPORN., Buenos Aires, 1973, pg 108.
- 45- HARRIS, G.W.-: "Neural control of the pituitary gland", Arnold, London, 1955.
- 46- GREER, M.- "Recent progress in hormone research", 18: 67, 1957.
- 47- D'ANGELO, S.A.- Advan. Neuroendocrinol. Porc. Symp., Miami, 1961, pg 158.
- 48- GUILLERMIN, R., YAMAZAKI, E., JUTISZ, M. and SAKIZ, E.- C.R. Acad. Sci. 255: 1018, 1963.
- 49- SCHALLY, A.V., BOWERS, C.Y. and REDDING, T.W.- Proc. Soc. Exp. Med. 121: 718, 1966.
- 50- GUILLEMIN, R., BURGUS, R., SAKIZ, E. and WARD, D.M.- C.R. Acad. Sci. 262: 2278, 1966.
- 51- SCHALLY, A.V., BOWERS, C.Y. and REDDING, T.W.- Endocrinology, 78: 726, 1966.
- 52- SCHALLY, A.V., MULLER, E.E., MARINURA, A., BOWERS, C.Y., SAITO, T., REDDING, T.W., SAWANO, S. and PIZZOLATO, P.- J. Clin. Endocr. 27: 755, 1967.
- 53- GUILLEMIN, R., SAKIZ, E. and WASRD, D.N.- Proc. Exp. Biol. Med. 118: 1132, 1965.
- 54- MITTLER, J.C., REDDING, T.W. and SCHALLY, A.V.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130: 406, 1969.
- 55- GUILLEMIN, R.- Annu. Rev. Physiol. 29: 313, 1967.
- 56- BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., REYNOLDS, G.A. and HAWLEY, W.D. Endocrinology, 81: 741, 1967.
- 57- SCHALLY, A.V., REDDINGS, T.W., BOWERS, C.Y. and BAARRETT, J.F., J. Biol. Chem. 244: 4077, 1969.
- 58- BURGUS, R., DUNN, T.F., DESIDERIO, D.M., WARD, D.N., VALE, W. and GUILLEMIN, R.- Nature, (London) 226: 321, 1970.
- 59- NAIR, R.M., BARRETT, J.F., BOWERS, C.Y. and SCHALLY, A.V.- Biochemistry, 9: 1102, 1970.
- 60- FLOURET, G.- J. Med. Chem. 13: 843, 1970.
- 61- BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., ENZMANN, F., BOLER, J. and FOLKERS, K., Endocrinology, 86: 1143, 1970.
- 62- BURGUS, R., DUNN, T.F., DESIDERIO, D.M., WARD, D.N., VALE, W., GUILLEMIN, R., FELIX, M.A., GILLESSEN, D. and STUDER, R.O.- Endocrinology, 86: 573, 1970.

- 63- SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., BOWERS, C.Y., WAKABAYASHI, J., KASTIN, A.J., REDDING, T.W., MITTLER, J.C., NAIR, R.M.G., PIZZOLATO, P. and SEGAL, A.J.- J. Clin. Endocr. 31: 291, 1970.
- 64- BOWERS, C.Y., REDDING, T.W., and SCHALLY, A.V.- Endocrinology 77: 609, 1965.
- 65- BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., HAWLEY, W.D., GUAL, C. and PARLOW, A.- J. Clin. Endocr. 28: 978, 1968.
- 66- BASSIRI, R.M. and UTIGER, R.D.- J. Clin. Invest. 52: 1616, 1973.
- 67- LOOS, U., ROTHENBUCHNER, G., BIRK, J., PFEIFFER, E.F., KNAPP, G. and SCHREIBER, B.E.- Hypothalamic hypophysiotropic hormones., Ed. C. Gual and E. Rosemberg, Excerpte Medice, Amsterdam, 1973, pg 136.
- 68- ORMSTON, B.J., CRYER, R.J., GARRY, R., BESSER, G.M. and HALL, R.- Lancet, ii: 10, 1971.
- 69- HERSHMANN, J.M. and PITTMAN, J.A. (Jr)- J. Clin Endocr. 31: 457, 1970.
- 70- VALE, W., BURGUS, R., DUNN, T.F. and GUILLEMIN, R.- J. Clin. Endocr. 30:148, 1970.
- 71- AVERILL, R.L.W. Endocrinology, 85: 67, 1969.
- 72- HERSHMANN, J.M. and PITTMAN, J.A.- Ann. Intern. Med. 74: 481, 1971.
- 73- FLEISCHER, N., BURGUS, R., VALE, W., DUNN, T.F. and GUILLEMIN, R.J. Clin. Endocr. 31: 109, 1970.
- 74- WATANABE, T., PECORINI, V., FORCHER, H., IASINSKI, E. y DE-GROSSI, O.J.- Segundas Jornadas Rioplatenses. Endocr. Metab., Salta, 1969.
- 75- GHARIB, H., MAYBERRY, W.E. and PYAN, R.- J. Clin. Endocr. 31: 709, 1970.
- 76- ODELL, W.D., WILBER, J.F., and UTIGER, R.D.- Recent Prog. Horm. Res. 23: 47, 1967.
- 77- STEEL, R.G.D. and TORRIE, J.H.- "Principles and Procedures of Statistics" McGraw-Hill Books Co., Inc., London, 1960.
- 78- SNEDECOOR, G.W. y COCHRAN, W.G.- "Métodos estadísticos aplicados a la investigación agrícola y biológica", Ed. Continental S.A., México, 1966.
- 79- Duncan, D.B.- Biometrics, 11: 1, 1955.
- 80- De VISSCHER, M., BECKERS, C., Van der SCNECK, H.C., SMET, M., ERMANS, A. M., GALPERIN, H. and BASTENIE, P.A.- J. Clin. Endocr. 21:175, 1961.
- 81- PRETELL, E.- "El bocio endémico en el Perú", Univ. Peruana Cayetano Heredia, Lima, 1969.
- 82- FIERRO, R.- Third Pan-American Health Organization Meeting of the Scientific Group on Research in Endemic Goiter, Puebla, México, 1968.

- 83- TERPSTRA, J.- "Die schilkklerfunctie bij endemische Krop", Tesis, Leiden, 1956.
- 84- GAITAN, E., WAHNER, H., CORREA, P., BERNAL, R., JUBIZ, W., GAITAN, J.E., and LLANOS, G.- J. Clin. Endocr. 28: 1730, 1968.
- 85- VAGENALIS, A.G., KOUTRAS, D.A., BURGER, A., MALAMOS, B., INGBAR, S.H and BRAVERMAN, L.E.- J. Clin. Endocr. 37: 485, 1973.
- 86- GREER, M.A. and ROCKIE, C.- Endocrinology, 85: 244, 1969.
- 87- PATEL, Y.C., PHAROAH, P.O.D., HORNABROOK, R.W. and HETZEL, B.S.-J. Clin. Endocr. 37: 783, 1973.
- 88- DELANGE, F., HERSHMAN, J.M., and ERMANS, E.M.- J. Clin. Endocr. 33: 261, 1971.
- 89- BUTTFIELD, I.H., HETZEL, B.S. and ODELL, W.D.- J. Clin. Endocr. 28: 1664, 1968.
- 90- CHOPRA, I.J., HERSHMAN, J.M. and HORNABROOK, R.W.- J. Clin. Endocr. 40: 326, 1975.
- 91- BRAY, G.A.- J. Clin. Invest., 47: 1640, 1968.
- 92- STUDER, H. and GREER, M.A.- Acta Endocr. (Kbh) 49: 610, 1965.
- 93- PINEDA, G., GIANETTI, A., MADARIAGA, L. y SHEVENSON, C.- Rev. Biol. Med. Nucl., 7: 22, 1975 (abst.).
- 94- PINCHERA, A., MARTINO, E., LOI, A.M., BIAGIONI, P., CELLA, P.L. and BASCHIERI, L.- Int. Symp. Endemic Goiter. Acta Endocr. (kbh) Suppl 179-173, pg 51, 1974.
- 95- SCRIBA, P.C., BOROWZAC, H., ERHARDT, F., GRUHER, J., HABERNAN, J., HEINZE, H.G. HORN, K., PICKARD, C.R., RETTIG, M. and RUGL, T.- INT. Symp. Endemic Goiter., Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 179-173. pg 53, 1974.
- 96- LEWITUS, Z. PECHNIC, J. and LAOR, J.-Int. Symp. Endemic Goiter. Acta Endocr. (kbh) Suppl. 179-173, pg 49, 1974.
- 97- MEDEIROS NETO, G. de "bocio e cretinismo endêmicos" Tesis de Doctorado. Ftad, Med. Universidades de Sao Paulo, Brasil, 1973.
- 98- EVERET, D.- In Clin. in Endocr. & Metab. 3: 425, 1974.