

Revisión de 644 casos de Tirotoxicosis

Pablo E. Fletcher

Freddy Isaacs

Roberto Lasso de la Vega

Abdiel Sierra Zarak

José Trejos

Servicio de Endocrinología de la Caja de Seguro Social, Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

INTRODUCCION

Actualmente se considera como hipertiroidismo el síndrome determinado por el aumento en los niveles sanguíneos de la tiroxina libre, cuyos valores normales oscilan cerca de los $3 \text{ ng} \pm 0.5$ por 100/ml. Este síndrome puede producirse por la administración de hormona tiroidea (T4 ó T3), hormona estimulante tiroidea (TSH) o de hormona liberadora tiroidea (TRH). Sabemos también que el hipertiroidismo se produce transitoriamente durante la tiroiditis sub-aguda o la radiación tiroidea o por tumores secretorios hipofisarios de TSH.

Otras causas serían determinadas por carcinomas o metástasis tiroideas hiperfuncionantes, por tejidos tiroideos ectópicos y por tiotropinas trofoblásticas. La segunda causa más importante sería los adenomas tóxicos. Sin embargo, la causa más frecuente de hipertiroidismo, la más fascinante y enigmática, es la producida por la hipertrofia e hiperplasia de la glándula tiroidea en el curso de la enfermedad de Graves. Se considera esta última enfermedad como un proceso multisistémico, de etiología desconocida, capaz de manifestarse por uno o más de las siguientes expresiones clínicas: hipertiroidismo con hiperplasia difusa de la glándula tiroidea, oftalmopatía y dermatopatía (mixedema pre-tibial y acropatía.

Desconocemos la causa de la enfermedad de Graves. Sabemos que tiene una alta frecuencia familiar, que en ocasiones se produce después de un proceso emocional intenso, a veces aparece después de la administración de altas cantidades de Yodo o durante una reducción drástica y exagerada de peso corporal. Sabemos que 2 mgs. de Yoduro de Potasio suprime la captación de I^{131} en pacientes hipertiroides, mientras que en los no hipertiroides son necesarias dosis por encima de 5 mgs. para lograr el mismo efecto¹. Además, en la enfermedad de Graves, el Yodo exógeno en exceso bloquea el acoplamiento del Yodo orgánico a la tirosina y también la liberación de la hormona tiroidea. En la enfermedad de Graves está muy elevada la depuración tiroidea del Yoduro plasmático por minuto. Otro fenómeno interesante es que en la enfermedad de Graves se secreta en la circulación sanguínea, además de tiroxina y triyodotironina, Yodo ¹²⁷, monoyodo tirosina, diyodotirosina y un compuesto X con movilización electroforética cercana a la albúmina. Es conveniente recordar que la captación de Yodo marcado por la glándula tiroidea en la enfermedad de Graves, no se suprime post-administración de hormona tiroidea exógena². En el hipertiroidismo, la producción de hormona estimulante del tiroides (TSH) está suprimida. Por otro lado, la substancia productora de exoftalmos de Dobyns

(EPS) se encuentra elevada³. También en la enfermedad de Graves se observan valores sanguíneos elevados de los estimuladores tiroideos de acción larga y de acción corta de Adams y McKenzie (LATS y SATS)^{4, 5, 6, 7}. Se cree que estos estimuladores son inmunoglobulinas, IgG, producidas por los linfocitos de los pacientes con Graves. A pesar de lo mucho que se ha investigado, la causa etiológica de la enfermedad de Graves es un enigma. Se piensa que el hipertiroidismo se debe a un fenómeno inmunológico, en el cual se depositarían inmunoglobulinas en la membrana basal del folículo tiroideo⁸. Otros piensan que es producida por una hipersensibilidad auto-inmune retardada, determinada por un defecto linfocitario-tímico⁹. Ingbard¹⁰, piensa en la posible falla en la autorregulación de la glándula tiroidea y a una pérdida de su sensibilidad al Yodo. También existe la hipótesis de un posible disturbio bioquímico, que produciría un aumento en la yodización de la tiroxina (T4), con el consiguiente aumento de triyodotironina (T3).

Además del hipertiroidismo clásico caracterizado por un aumento de los niveles sanguíneos de tiroxina libre, tenemos el producido por una secreción selectiva de triyodotironina en el paciente con bocio difuso o nodular, con captación de Yodo elevada o normal, con valores normales de Yodo proteico (PBI) y tiroxina (T4), con metabolismo basal elevado y con niveles sanguíneos elevados de triyodotironina¹¹. Conviene recordar que existen casos de enfermedad de Graves eutiroideos¹², con manifestaciones extra-tiroideas de la enfermedad de Graves, por ejemplo, oftalmopatía, y en los cuales no se logra suprimir la función tiroidea con hormona exógena. En el posible diagnóstico de hipertiroidismo uno debe recordar que existen pacientes con baja capacidad de acoplamiento de la tiroxina a la globulina (TBG). Estos pacientes, durante el hipertiroidismo, no elevan el

Yodo proteico (PBI) o la tiroxina (T4), pero sí tienen aumento del metabolismo basal y de la tiroxina libre¹³. Últimamente se piensa en la posible existencia de enfermedad de Graves subclínica¹⁴. En una primera fase estarían los individuos con predisposición genética, pero asintomáticos y sin elevación de hormona tiroidea circulante. En la segunda fase se encontrarían individuos con tendencia a la elevación de hormona tiroidea circulante, pero todavía asintomáticos. En una última fase tendríamos casos con cierta elevación de la hormona tiroidea circulante y algunos síntomas atribuibles a dicha elevación, pero aún no diagnosticados porque los síntomas clínicos no son lo suficientemente intensos como para buscar ayuda. En la primera fase, además de la supresión en la producción de TSH, la hormona liberadora tiroidea hipotalámica, Pirro - Glutamil - Histidil - Prolina (TRH), no lograría liberación hipofisiaria de TSH.

MATERIAL Y METODOS

Hemos revisado 644 historias clínicas de pacientes con hipertiroidismo, con diagnóstico clínico y de laboratorio. Estos expedientes cubren pacientes hipertiroides vistos por los autores de este trabajo, dentro de la población asegurada de la República de Panamá, desde 1959 hasta fines de septiembre de 1974. En cada caso, la historia clínica fue hecha por un endocrinólogo. A todos los pacientes se les hizo captación tiroidea de I¹³¹ y se le determinó la secreción de hormona tiroidea, ya sea por medio del Yodo proteico en sangre (PBI), del Yodo extraído por Butanol (BEI), de tiroxina en sangre (T4), de captación de resina con triyodotironina y de cuantificación del índice de tiroxina libre (ETR). Se determinó estadísticamente la población atendida en el Hospital General de la Caja de Seguro Social y la población total protegida por la Caja de Seguro Social de Panamá desde 1962.

TABLA N° 1

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

N° de Casos Porcentaje

Hospital General de la Caja de Seguro Social Policlínica "Presidente Remón", C.S.S.	162	25.1%
Clinica Privada	99	15.5%
TOTAL	644	

RESULTADOS

En la tabla No. 1 se puede observar que el 25.1% de los 644 pacientes proceden del Hospital General de la Caja de Seguro Social, el 59.4% de la Consulta Externa Endocrinológica Policlínica Presidente Remón, y el 15.5% de los asegurados, de la clínica privada de uno de los autores. La mayor frecuencia de hipertiroidismo se observó en la cuarta década de la vida, tabla No. 2. Hubo 2.19 veces más manifestaciones hipertiroideas

TABLA N° 2

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

Edad N° de Casos Porcentaje

Menor de 20 años	20	3.3%
20 29 años	144	24.0%
30 39 años	190	31.7%
40 49 años	128	21.4%
50 59 años	70	11.7%
60 69 años	43	7.1%
Mayor de 70 años	3	0.5%
TOTAL	598	

TABLA N° 3

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

Sexo N° de Casos Porcentaje

Femenino	442	68.6%
Masculino	202	31.4%
TOTAL	644	

en mujeres que en hombres, tabla No. 3. La proporción del bocio difuso al nodular fue de 9 a 1 y el tamaño de la glándula tiroidea fue de menos de 3 veces lo normal en el 71% de los casos, tabla No. 4.

TABLA N° 4

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

Bocio N° de Casos Porcentaje

Tipo Difuso	520	90.4%
Nodular	55	9.6%
TOTAL	575	
Tamaño pequeño	284	71.0%
mediano	92	23.0%
grande	24	6.0%
TOTAL	400	
Bocio con Soplo	152	

Los síntomas predominantes fueron el nerviosismo en el 93.6% de los casos, la pérdida de peso en el 82.8% y las palpitaciones en el 80.2% de los casos. Hubo debilidad acentuada y diaforesis en el 73% de los casos, intolerancia al calor en el 60.7% y aumento de la frecuencia en los movimientos intestinales en el 46.8%, tabla No. 5. Se encontró oftalmopatía con exoftalmos en el 62.1%, taquicardia en el 77% y temblor fino en

TABLA N° 5

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)SINTOMATOLOGIA: REGISTRADA
EN 425 CASOS

Nerviosismo	398	93.6%
Acelgazamiento	352	82.8%
Palpitaciones	341	80.2%
Debilidad	308	72.7%
Diaforesis	313	73.6%
Intolerancia al calor	258	60.7%
Trastornos intestinales	199	46.8%

el 72%, tabla No. 6. La presión arterial diferencial estuvo elevada en el 78.2% de los casos, tabla No. 7.

TABLA N° 6

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

SIGNOS: REGISTRADOS EN 425 CASOS

	N° de Casos Porcentaje	
Exoftalmos	264	62.1%
Taquicardia	329	77.3%
Temblores	307	72.0%
Soplo sistólico	144	33.8%
Fiebre	51	12.0%

TABLA N° 7

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

PRESION ARTERIAL DIFERENCIAL
REGISTRADA EN 466 CASOS

	N° de Casos Porcentaje	
Menos de 50 mm de Hg	102	21.8%
De 50-79 mm de Hg	291	62.4%
Más de 80 mm de Hg	73	15.8%

La captación de I^{131} en 24 horas, hechas entre 1958 y 1968, se encontraron elevadas en el 92.4% de los casos, tabla No. 8. La captación de I^{131} en 24 horas

TABLA N° 8

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

CAPTACION DE I^{131} DE 1962 A 1969
REGISTRADO EN 133 EXPEDIENTES

	N° de Casos Porcentaje	
Captación menor de 15%	1	0.8%
Captación de 15% a 45%	9	6.8%
Captación mayor de 45%	123	92.4%
TOTAL	133	

TABLA N° 9

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

CAPTACION DE I^{131} DE 1970 A 1974
REGISTRADO EN 293 EXPEDIENTES

	N° de Casos Porcentaje	
Captación menor de 15%	0	0.0%
Captación de 15% a 30%	6	2.0%
Captación mayor de 30%	287	98.0%
TOTAL	293	

TABLA N° 10

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

DETERMINACION DE P.B.I.
REGISTRADA EN 481 CASOS

	N° de Casos Porcentaje	
Menos de 8 ug	7	1.4%
De 8 ug a 15.9 ug	352	75.3%
Más de 16 ug	122	23.3%

TABLA N° 11

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

DETERMINACION DE T_4
REGISTRADO EN 181 CASOS

	N° de Casos Porcentaje	
Menor de 4 ug	0	0%
4 ug a 7 ug	22	12.1%
Mayor de 7 ug	159	87.8%
TOTAL	181	

efectuadas desde 1969 estuvieron elevadas en el 98% de los casos, tabla No. 9. El Yodo proteico (PBI), en 481 casos fue superior a 8 ug% en el 98.6% de los casos, tabla No. 10. Las determinaciones de tiroxina en sangre (T_4), en 181 casos fue mayor de 7 ug% en el 87.8%,

tabla No. 11. Las captaciones de resina de triyodotironina en 100 casos, por encima del 60%, en 71% de los pacientes, tabla No. 12.

TABLA N° 12

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

DETERMINACION DE T₃
REGISTRADO EN 100 CASOS

N° de Casos Porcentaje

Menor de 30	0	0%
30-60	29	29%
Mayor de 60	71	71%
TOTAL	100	

TABLA N° 13

EXPLOSION DE HIPERTIROIDISMO
EN PANAMA
(1969 - 1972)

<i>Tratamiento</i>	<i>N° de Casos Porcentaje</i>	
Anti-tiroideos	479	74.5%
I * 131	320	49.6%
Quirúrgico	73	11.3%

En la tabla No. 13 puede observarse que el 74.5% de los tirotóxicos fueron tratados con agentes Antitiroideos, ya sea con Tapazol o con Propiltiuracilo. Aproximadamente la mitad de los pacientes, 49.6% se le hizo tratamiento con Yodo radio-activo (I¹³¹). Solo una décima parte de los pacientes, 11.3%, se le efectuó tratamiento quirúrgico.

DISCUSION

La revisión de 644 pacientes con hipertiroidismo estudiados por los autores en el curso de 15 años pone de manifiesto hechos interesantes. A pesar de que el número de mujeres hipertiroideas fue el doble con respecto a los hombres, esta proporción no es tan acentuada como la

que se registra en la literatura mundial. Esto, tal vez, podría explicarse, porque la mayoría de los casos aparecieron explosivamente entre 1969 y 1973. En ese lustro actuaron simultáneamente dos conocidos factores epidemiológicos: stress intenso y aumento exagerado en el aporte de Yodo a la glándula tiroides¹⁵. Sin embargo, la distribución de los casos de acuerdo con la edad sigue la misma secuencia que la señalada en otras estadísticas. El hipertiroidismo, en nuestros 644 casos, no respetó raza alguna; hubo chinos, japoneses, negros, blancos y mestizos. Dentro de los pacientes estudiados se encontraron varias familias con más de 1 caso, y en una 4 casos de Graves con una generación de diferencia. Tenemos una niña de 8 años de edad en que la hermana gemela univitelina también tiene bocio tóxico. En las biopsias quirúrgicas de los 11% de los pacientes en los cuales se les hizo tiroidectomía sub-total, se encontró la gama histopatológica alterada por la hiperplasia de las drogas anti-tiroideas y la involución de la administración de Yoduros en el pre-operatorio. Uno de nuestros pacientes murió con bloqueo cardíaco completo y en la autopsia se encontró necrosis focal cardíaca.

En más de la tercera parte de nuestros pacientes existía historia de trauma psíquico reciente, como mordedura de víbora, accidente automovilístico, pérdida de un ser querido, etc. En pocos pacientes existió el antecedente de reducción de peso corporal exagerado previo al inicio de los síntomas.

La mayor parte de los enfermos procedía de áreas urbanas no bociógenas, sobre todo los que iniciaron su sintomatología durante el período de la explosión de tirotoxicosis, entre 1969 y 1973. Llama la atención el hecho de que, a pesar de tener la República de Panamá áreas extensas de bocio endémico, con muchos bocios nodulares entre la población mayor de 20 años de edad, en nuestra estadística

la proporción de bocio nodular tóxico fue sólo de 1 a 9 con respecto al difuso.

Los síntomas clínicos fueron los clásicos. Predominó la pérdida de peso con apetito conservado o aumentado, palpitaciones, nerviosismo, intranquilidad, aumento en la diaforesis, intolerancia al calor, temblor fino, debilidad acentuada y aumento en los movimientos intestinales, etc. Junto a la frecuencia del bocio difuso tóxico, se observó en las dos terceras partes de los pacientes oftalmopatía, en la mayor parte de los casos con exoftalmos francos, mirada fija, aumento de la abertura palpebral, retardo en el movimiento del párpado superior y disminución en la capacidad de convergencia ocular. El ardor fue un síntoma frecuente y en ocasiones se acompañó de diplopia. Se observaron menos de 8 casos con exoftalmos maligno progresivo. Con cierta frecuencia presentaron el signo de Plummer u onicolisis, con pérdida de la convexidad normal de las uñas. En los hombres encontramos muchos casos de ginecomastía y en uno de ellos se hizo el diagnóstico de hipertiroidismo, porque en el pre-operatorio para una ginecomastía, el consultor descubrió que su causa era la enfermedad de Graves. En menos del 15% hubo vitiligo. Mixedema pretibial discreto o severo se observó con más frecuencia en la anasarca. En nuestra serie no tuvimos un solo caso de acropatía. En algunos enfermos se observó tendencia a la anemia normocítica y cierta linfocitosis. Observamos, ocasional-

mente, anormalidad en las pruebas funcionarias hepáticas¹⁶.

No se registró un solo caso de hipertiroidismo en recién nacidos. La tiroxicosis juvenil más joven fue de 8 años. Se presentaron algunos casos aislados de hipertiroidismo apáticos, sobre todo en personas de edad avanzada, emaciadas y con historia de sintomatología tóxica desde hace muchos años. En toda la serie hubo 3 casos de enfermedad de Graves con coreoatetosis. Casi todos los pacientes que tuvieron tormenta tiroidea, presentaron fiebre, taquicardia exagerada e intranquilidad extrema. Hubo pocos casos de tormenta tiroidea post-operatoria.

Se encontró debilidad muscular en casi todos los pacientes en que se buscó. Además de la mencionada oftalmoplejía exoftálmica; tuvimos varios casos con miopatía tirotoxicócica. No encontramos un solo caso de parálisis periódica hipokalémica tirotoxicócica, ni de miastemia gravis.

En cuatro de nuestros pacientes se observó psicosis franca concomitante con el cuadro tóxico y que mejoró con tratamiento psiquiátrico y el eutiroidismo¹⁷.

Casi todos nuestros pacientes recibieron agentes Anti-tiroideos (tapazol y propiltiuracilo) pre-tratamiento final con Yodo radioactivo o con tiroidectomía quirúrgica. En algunos casos, sobre todo de tirotoxicosis juvenil, se continuó como tratamiento único y prolongado, la administración de agentes anti-tiroideos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Fe'enberg W. D., D. L. Hoffman, and C. A. Owen: The effects of varying amounts of stable iodine on the function of the human thyroid, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19: 567, 1959.
- 2.—Werner, S. C. and M. Spooner: A new and simple test for hiperthyroidism employing L-tri.iodothyronine and the twenty-four I¹³¹ uptake methods, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 31: 137, 1955.
- 3.—Dobyns, B. M. A. Wright, and L. Wilson: Assay of the exophthalmos-producing substance in the serum of patients with progressive exophthalmos, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21: 648, 1961.
- 4.—Adams, D. D.: The presence of an abnormal thyroid stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 18: 699, 1958.
- 5.—McKenzie, J. M.: Further evidence for a thyroid activator in hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 20: 380, 1960.
- 6.—McKenzie, J. M.: Studies on the thyroid activator of hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21: 635, 1961.
- 7.—Adams, D. D., H. D. Purves, N. E. Sirett, and D. W. Beaven: The presence of a short-acting thyroid stimulator in the blood of a thyrotoxic patient, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 22: 623, 1962.
- 8.—Werner S. C., The eye changes of Graves' disease: Overview. Second T. Raymond Keating, Jr., Memorial Symposium, 969, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, April, 1972.
- 9.—Volpé R. et. al. The pathogenesis of Graves' Disease a disorder of Delayed. Hypersensitivity? Second T. Raymond Keating, Jr., Memorial Symposium, 824, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, April, 1972.
- 10.—Ingbard S. H. Autoregulations of the Thyroid: Response to iodide excess and depretron. Second T. Raymond Keating, Jr., Memorial Symposium, 814, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, April, 1972.
- 11.—Wahner H. W., T₃ Hyperthyroidis. Second T. Raymond Keating, Jr., Memorial Symposium, 938, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, April, 1972.
- 12.—Hall, R. Doniach, D. Kirkham, H. and El Kab'r, D. (1970): ophtalmic Graves' disease, *Lancet*, 1, 375.
- 13.—Cavalieri, R. R. (1961): Hyperthyroidism and decreased Thyroxine binding by serum proteins. *J. Clin Endocr.*, 21, 1455.
- 14.—Becker D. V. et. al. The impact of Technology on Clinical practice in Graves' Disease. Second T. Raymond Keating, Jr., Memorial Symposium, 835, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, April, 1972.
- 15.—Fletcher et al. Explosión de Hipertiroidismo en Panamá (1969-1973). Memorias del VIII Congreso Panamericano de Endocrinología. Buenos Aires, Argentina, 26 de oct. — 1° de nov., 1974.
- 16.—Fletcher et. al. Pruebas Funcionales hepáticas en el Hipertiroidismo. IV Congreso Bolivariano de Endocrinología. Panamá, Panamá. 28 de nov. — 7° de dic., 1973.
- 17.—Fletcher et. al. Tirotoxicosis y Psicopatía. IV Congreso Bolivariano de Endocrinología. Panamá, Panamá. 28 de nov. 1° de dic., 1973.