

FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON BOCIO

Drs. Jaime Cortázar * y Jaime J. Ahumada **

Ha existido la inquietud de conocer en nuestro medio si hay o no relación entre el tipo de bocio y la función tiroidea global, incluyendo el parámetro de edad en los dos sexos. Por una parte, tiene interés desde el punto de vista de la historia natural de bocio en un país afectado por él en forma endémica; por otra, sirve para precisar las cifras de prevalencia regionales. Es muy frecuente que por acostumbra- miento se retengan y comenten datos foráneos, sin consideración crítica, olvidando que pueden no ser comparables a lo existente en el medio colombiano general.

El presente estudio trata de informar lo observado al respecto, en un medio hospitalario determinado.

Material y Métodos

Con base en investigación anterior (1), se completó la revisión de 4.913 historias clínicas de pacientes atendidos en la Consulta de Endocrinología del Instituto Nacional de Cancerología, durante el lapso comprendido entre enero de 1952 y diciembre de 1971. De ellos, 762 fueron hombres y 4.151 mujeres, vale decir una proporción aproximada de 1 hombre por cada 6 mujeres. Este predominio del sexo femenino es mayor que el observado al considerar todas las historias clínicas del Instituto, en donde las cifras aproximadas serían 1 hombre por cada 3 mujeres.

La discriminación por décadas de edad es la siguiente:

| Edad (años) | Hombres | Mujeres | Todos |
|-------------|---------|---------|-------|
| 0 — 9.9 | 32 | 44 | 76 |
| 10 — 19.9 | 83 | 220 | 303 |
| 20 — 29.9 | 59 | 452 | 511 |
| 30 — 39.9 | 93 | 813 | 906 |
| 40 — 49.9 | 143 | 938 | 1.081 |
| 50 — 59.9 | 163 | 905 | 1.068 |
| 60 — 69.9 | 141 | 560 | 701 |
| 70 — 79.9 | 38 | 193 | 231 |
| 80 y más | 10 | 26 | 36 |
| Todas | 762 | 4.151 | 4.913 |

* Miembro de número, Soc. Col. de Endocrinología; Jefe de Endocrinología, Instituto Nal. de Cancerología.

** Miembro de número Soc. Col. de Endocrinología; Jefe de Radioisótopos, Instituto Nal. de Cancerología.

La figura N° 1 es el histograma correspondiente a las cifras anotadas.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

ENDOCRINOLOGIA; ENE. 1952 - DIC. 1971

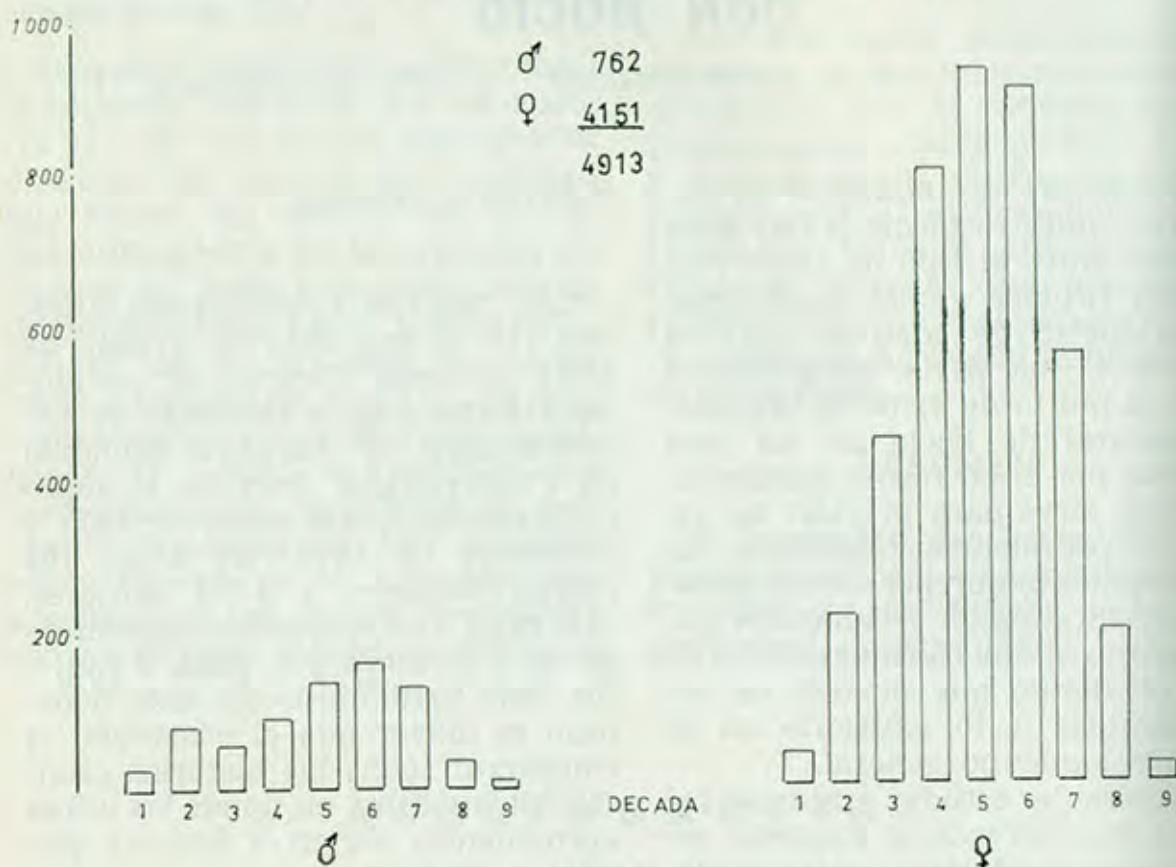


Figura 1

En cuanto al tipo de bocio, se consideró como difuso o como nodular, de acuerdo con los conceptos clínicos convencionales, sin olvidar que la frecuencia del error consiste en determinar clínicamente como difuso un bocio que en realidad es nodular es cercana al 10% en el medio estudiado.

En relación a la función tiroidea, se clasificó de acuerdo también con las normas convencionales, clínicas y paraclínicas.

En las figuras que se presentan complementando el texto, y de tipo histograma, la escala de la izquierda o eje Y corresponde al cociente resultante de dividir el número de casos positivos para la noxa

en consideración por el número total de pacientes del mismo sexo y de la misma década de edad atendidos durante el lapso en estudio. El máximo posible de la escala sería 1.0, lo cual equivaldría a que todos los pacientes de un sexo y década de edad determinados se hallaron afectados por la enfermedad en consideración.

Resultados

Se encontraron 1.837 pacientes estiroideos afectados por bocio; de ellos 250 correspondían a la clasificación de bocio difuso, y 1.587 al nodular. En cuanto a la prevalencia en uno y otro sexo, en el caso

del bocio difuso la diferencia no fue estadísticamente significativa: 4.5% en los hombres y 5.2% en las mujeres, con $p = 0.35$. En contraste, la diferencia fue muy significa-

tiva en los grupos con bocio nodular: 18.2% en los hombres y 34.9% en las mujeres, con $p < 0.0005$. La subdivisión por décadas de edad aparece en las figuras N° 2 y N° 3.

BOCIO DIFUSO; EUTIROIDISMO.

INdeC. ENE 1952 - DIC. 1971

$n/t = 34/762 = 0.045$

$n/t = 216/4151 = 0.052$

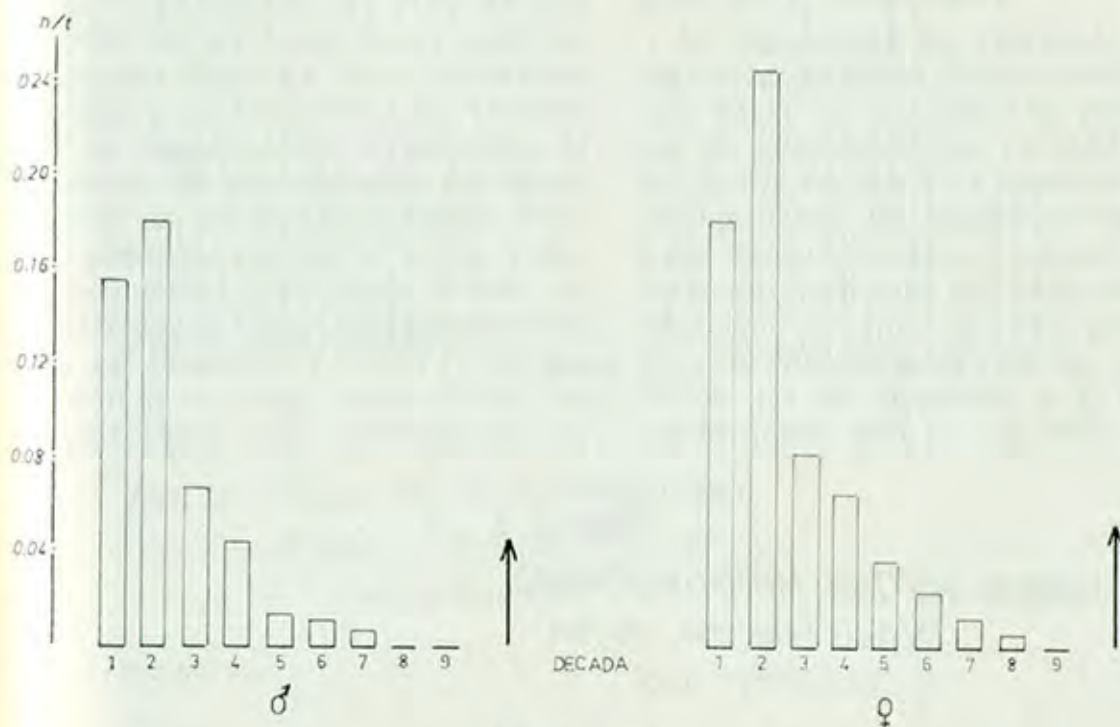


Figura 2

Se puede observar el franco predominio de las personas jóvenes en el caso del bocio difuso, y de las personas de edad media y avanzada en el caso del bocio nodular.

En el grupo de hipotiroidismo fueron hallados 157 pacientes, 23 de ellos con bocio difuso y 134 con bocio nodular. Lo mismo que en el eutiroidismo, la diferencia de prevalencia del bocio difuso entre hombres y mujeres no fue estadísticamente significativa: 0.4% en el hombre y 0.5% en la mujer con $p = 0.60$. En los casos con bocio nodular dicha diferencia fue muy clara: 1.7% en el hombre y 2.9% en

la mujer, con $p = 0.05$. La agrupación por décadas de edad aparece en las figuras N° 4 y N° 5.

Se observa el mismo tipo de predominio que se comentó en relación a eutiroides con bocio.

Cuando fueron estudiadas las retenciones de yodo radioactivo, I-131, en los diferentes tipos de función tiroidea (2), se halló nítida diferencia entre hipertiroideos sin exoftalmopatía e hipertiroideos con exoftalmopatía, tanto a las 4 como a las 24 horas: 49% y 72%, 72% y 83%, respectivamente, como promedios. Por esta razón, y por la diferencia clínica y bioquímica franca

BOCIO NODULAR; EUTIROIDISMO.

INdeC. ENE. 1952 - DIC. 1971

$n/t = 139/762 = 0.182$

$n/t = 1448/4151 = 0.349$

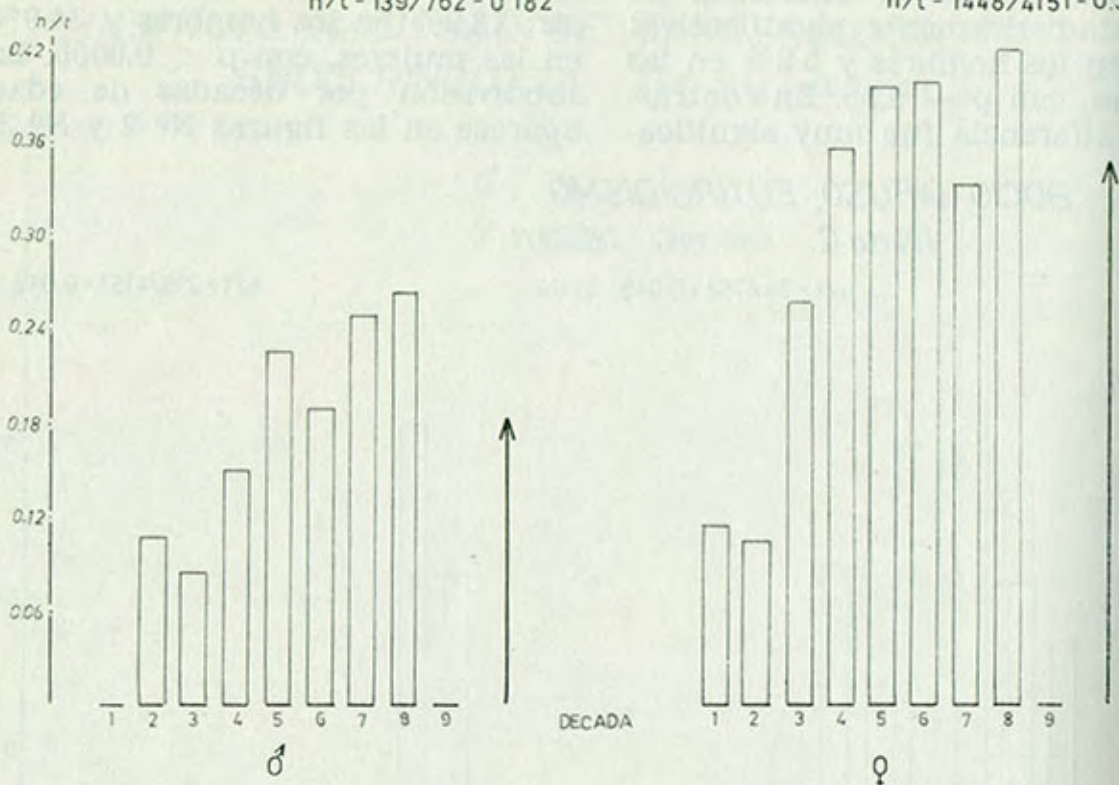


Figura 3

BOCIO DIFUSO; HIPOTIROIDISMO.

INdeC. ENE. 1952 - DIC. 1971

$n/t = 3/762 = 0.004$

$n/t = 20/4151 = 0.005$

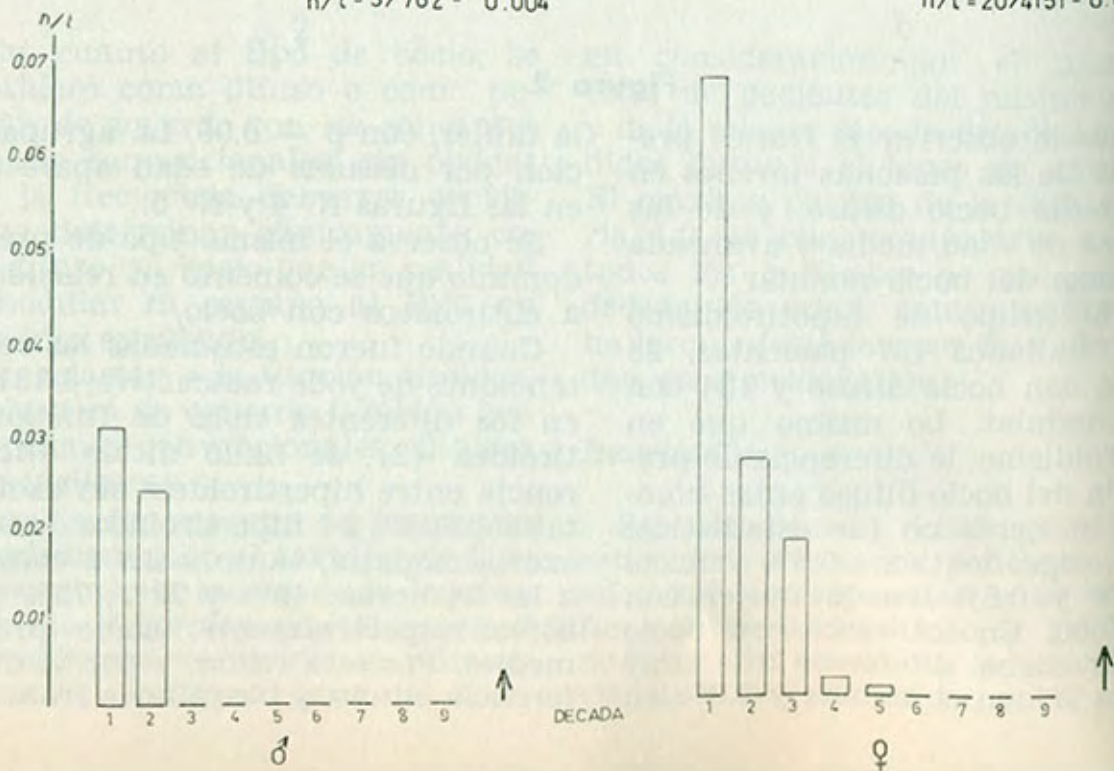


Figura 4

observada entre los dos subgrupos de hipertiroidismo —considerablemente más grave la afección con exoftalmopatía—, en esta ocasión también se dividió el hipertiroidismo en las variantes mencionadas.

Los hallazgos fueron los siguientes: hipertiroidismo sin exoftalmopatía, 520 pacientes; de ellos 96 con bocio difuso y 424 con bocio nodular; hipertiroidismo con exoftalmopatía, 76 pacientes; de ellos 46 con bocio difuso y 30 con bocio nodular. En ambos tipos de hipertiroidismo se observó el fenómeno ya comentado de significación estadística al subdividir las prevalencias por sexo: ausente en los casos de bocio difuso, y presente en los de bocio nodular. Las cifras son: bocio difuso en hipertiroides sin exoftalmopatía, 2.2% en hombres y 1.9% en mujeres, con $p = 0.60$; bocio difuso en hipertiroides con exoftalmopatía,

prevalencia exactamente igual de 0.9%; bocio nodular en hipertiroides sin exoftalmopatía, 4.3% en hombres y 9.4% en mujeres, con $p < 0.0005$; bocio nodular en hipertiroides con exoftalmopatía, 0.1% en hombres y 0.7% en mujeres, con $p = 0.05$.

Las agrupaciones por décadas de edad de los dos subgrupos de hipertiroidismo aparecen en las figuras Nº 6, Nº 7, Nº 8 y Nº 9.

Al considerar en conjunto todos los casos de bocio difuso, cualquiera que fuese su función, la prevalencia en el hombre fue de 8.0% y en la mujer de 8.5%, diferencia estadísticamente no significativa, $p = 0.68$. En contraste, la misma consideración conjunta en bocio nodular muestra un muy franco predominio de prevalencia en la mujer: 24.3% en los hombres y 47.9% en las mujeres, con $p < 0.0005$.

BOCIO NODULAR; HIPOTIROIDISMO.

IN de C. ENE. 1952 - DIC. 1971

$n/t = 13/762 = 0.017$

$n/t = 121/4151 = 0.029$

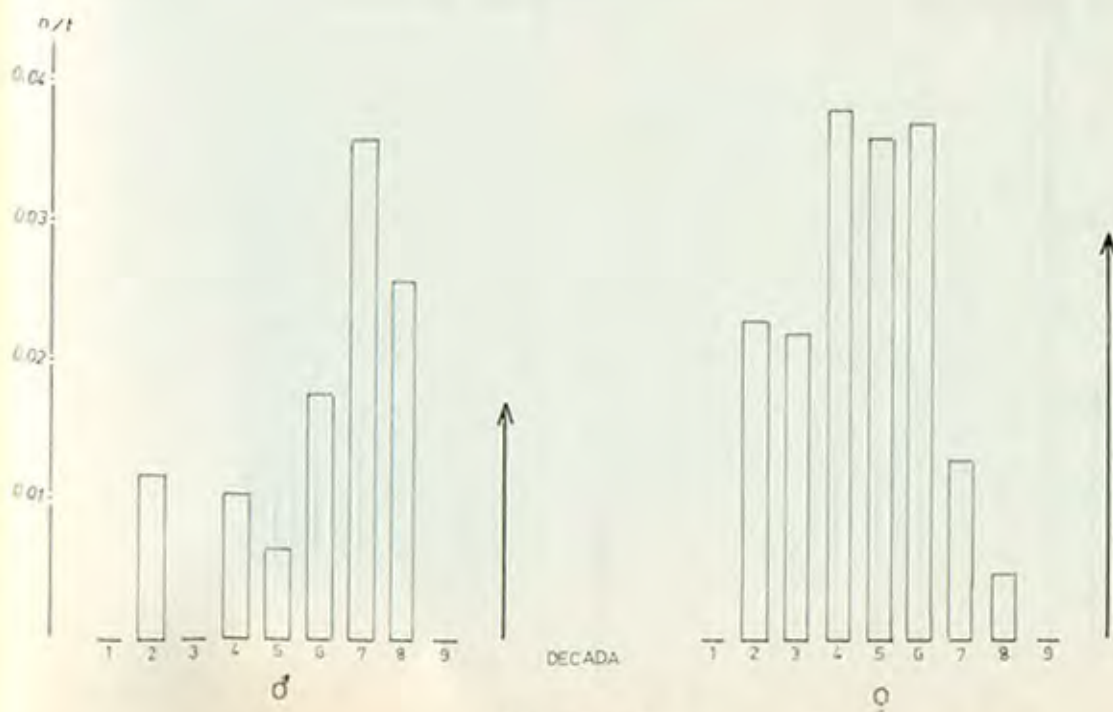


Figura 5

BOCIO DIFUSO; HIPERTIROIDISMO.

INde C. ENE. 1952 - DIC. 1971

$n/t = 17/762 = 0.022$

$n/t = 79/4151 = 0.019$

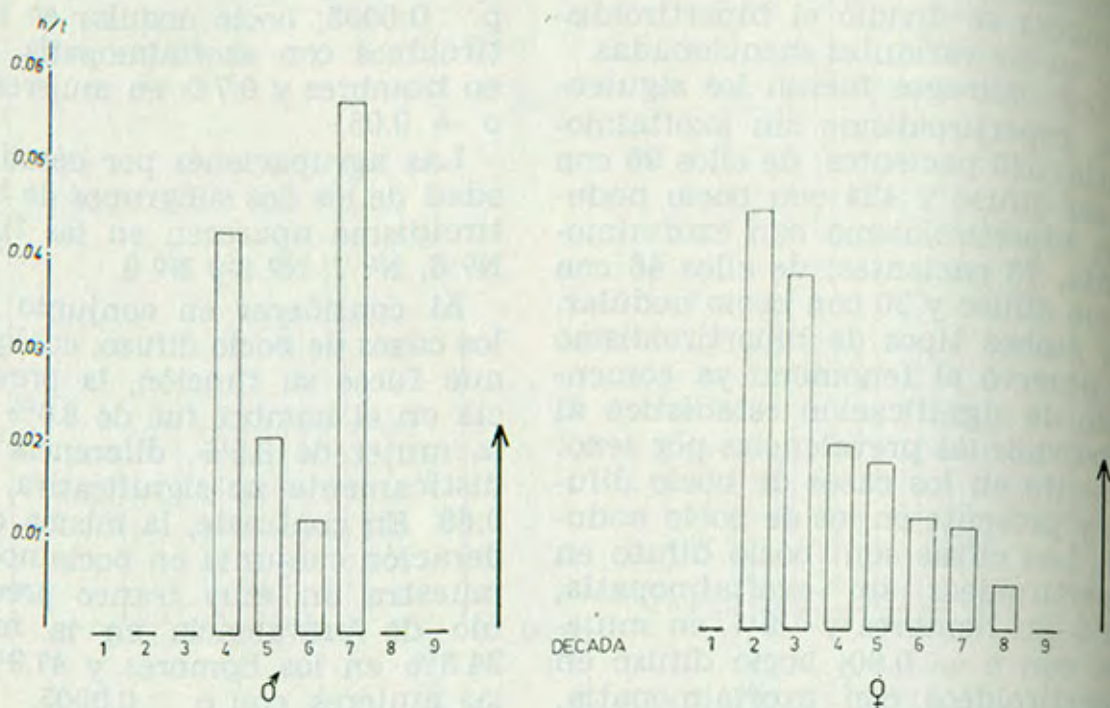


Figura 6

BOCIO DIFUSO; HIPERTIROIDISMO; EXOFTALMOPATIA

INde C. ENE. 1952 - DIC. 1971

$n/t = 7/762 = 0.009$

$n/t = 39/4151 = 0.009$

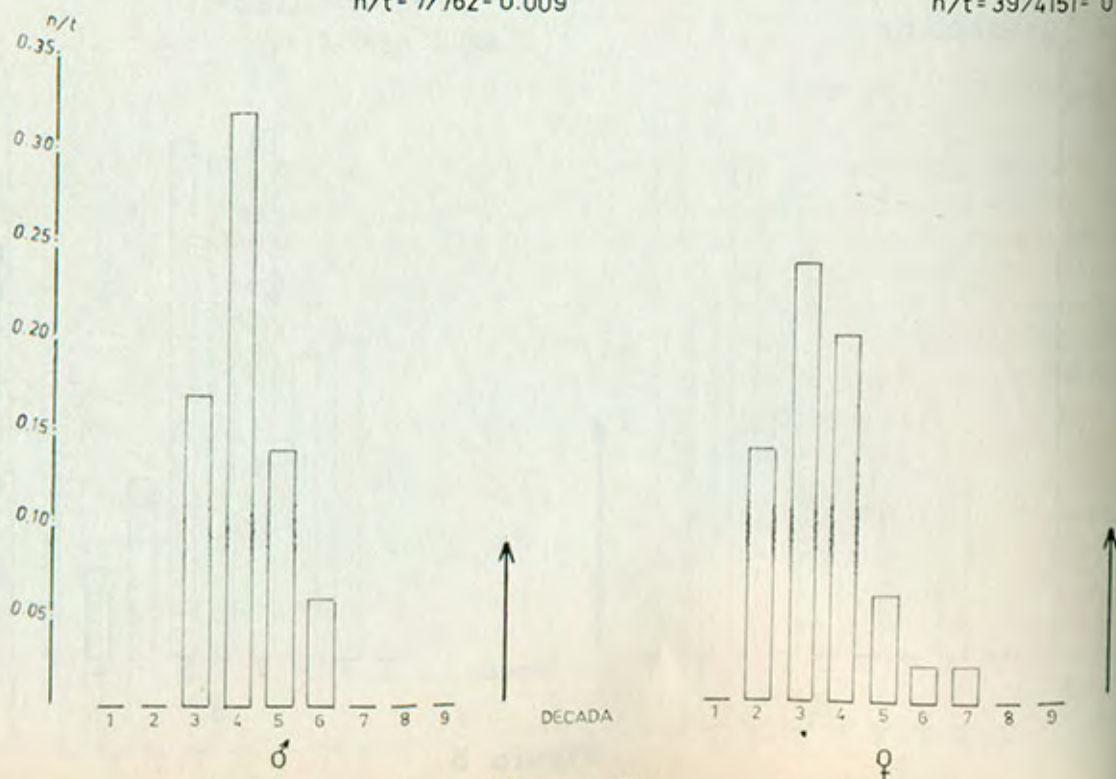


Figura 7

BOCIO NODULAR; HIPERTIROIDISMO.

IN de C. ENE. 1952 - DIC. 1971

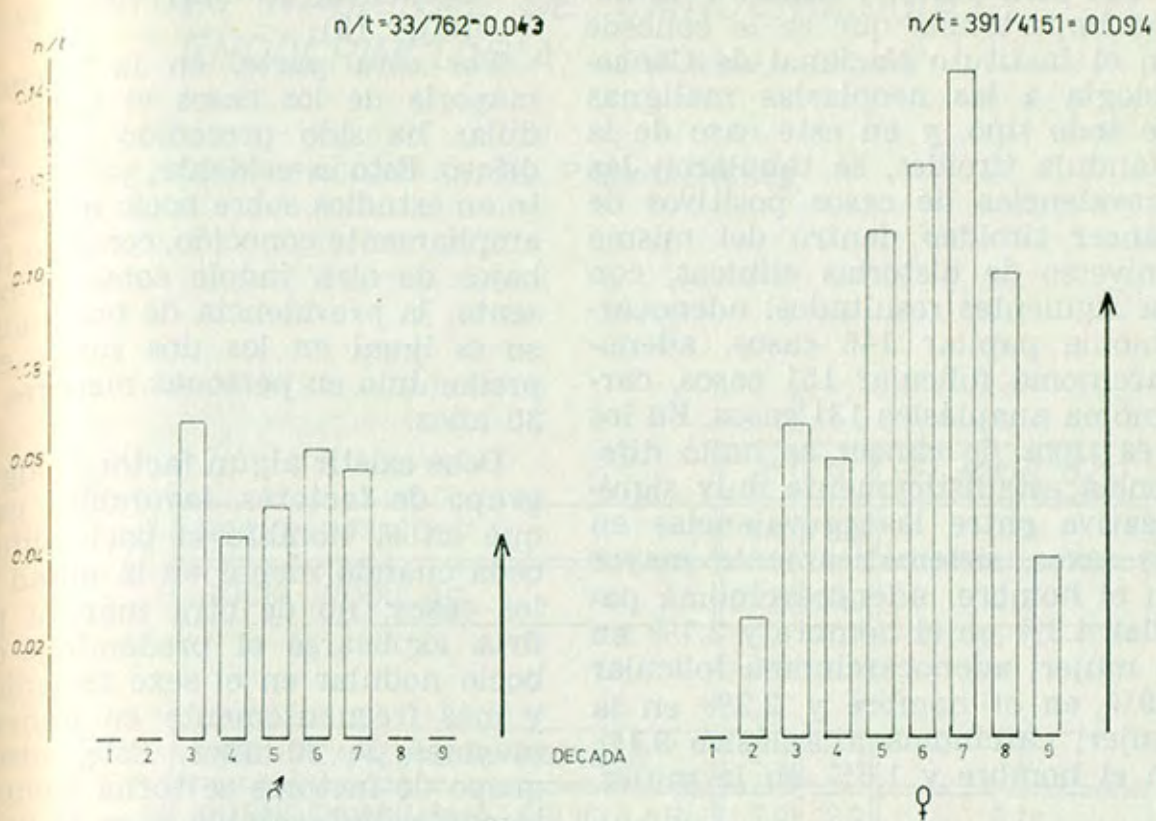


Figura 8

BOCIO NODULAR; HIPERTIROIDISMO; EXOFTALMOPATIA

IN de C. ENE. 1952 - DIC. 1971

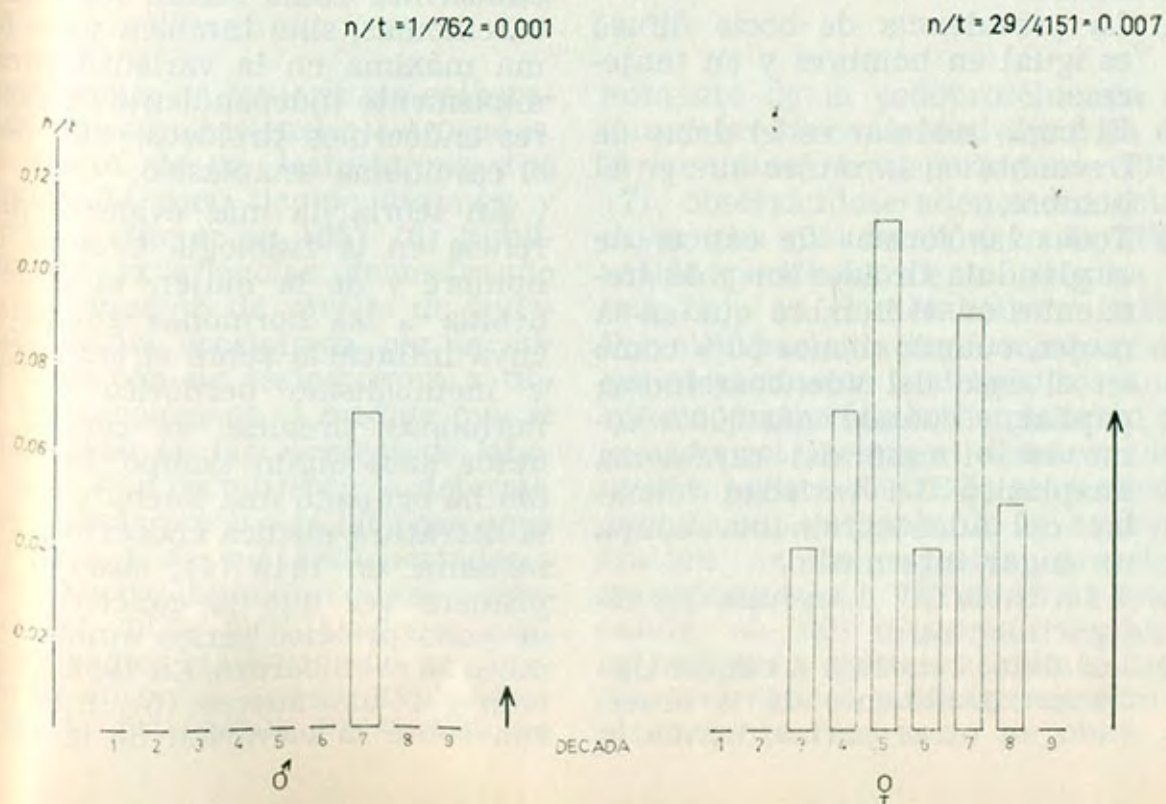


Figura 9

Por otra parte, y debido a la obvia importancia que se le concede en el Instituto Nacional de Cancerología a las neoplasias malignas de todo tipo, y en este caso de la glándula tiroides, se tabularon las prevalencias de casos positivos de cáncer tiroideo dentro del mismo universo de historias clínicas, con los siguientes resultados: adenocarcinoma papilar 145 casos, adenocarcinoma folicular 151 casos, carcinoma anaplásico 131 casos. En los tres tipos de cáncer se halló diferencia estadísticamente muy significativa entre las prevalencias en los sexos, sistemáticamente mayor en el hombre: adenocarcinoma papilar 4.3% en el hombre y 2.7% en la mujer; adenocarcinoma folicular 7.9% en el hombre y 2.2% en la mujer; carcinoma anaplásico 9.1% en el hombre y 1.6% en la mujer.

Comentarios

Del análisis de los resultados es posible obtener las siguientes conclusiones:

- a) La prevalencia de bocio difuso es igual en hombres y en mujeres;
- b) El bocio nodular es el doble de frecuente en la mujer que en el hombre;
- c) Todas las formas de cáncer de la glándula tiroides son más frecuentes en el hombre que en la mujer, cuando menos 50% como en el caso del adenocarcinoma papilar, y cuando más 500% como en el caso del carcinoma anaplásico. La variedad folicular del adenocarcinoma ocupa un lugar intermedio.

La tabla N^o 1 agrupa las cifras pertinentes.

- d) Los datos relativos a cáncer discrepan totalmente de lo observado en otras partes, donde la

frecuencia es más alta en la mujer (3).

Por otra parte, en la inmensa mayoría de los casos el bocio nodular ha sido precedido por uno difuso. Esto es evidente, ya que tanto en estudios sobre bocio endémico ampliamente conocido, como en trabajos de otra índole como el presente, la prevalencia de bocio difuso es igual en los dos sexos, con predominio en personas menores de 30 años.

Debe existir algún factor, o algún grupo de factores, favorables para que en el hombre el bocio difuso ceda cuando menos en la mitad de los casos: no de otra manera podría explicarse el predominio del bocio nodular en el sexo femenino, y más frecuentemente en mujeres mayores de 30 años. Este mismo grupo de factores se torna completamente desfavorable para el hombre cuando se considera el cáncer de la glándula tiroides, no solo aquellas variedades que se explicaría por eslabones fisiopatológicos endocrinos como serían los adenocarcinomas, sino también y en forma máxima en la variedad presumiblemente independiente de factores endocrinos tiroideos, vale decir el carcinoma anaplásico.

En teoría, la más evidente diferencia en la fisiología tiroidea del hombre y de la mujer, es aquella debida a las hormonas gonadales, cuya influencia sobre el transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas se conoce ya desde hace algún tiempo. Su estudio ha ocupado una buena parte de la literatura médica endocrina. Heilmann, en 1948 (4), observó por primera vez que la concentración de yodo protéico sérico aumentaba durante el embarazo. En 1952, Engstrom y colaboradores (5), informaron sobre la elevación de la yodo-

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.
ENDOCRINOLOGIA; ENE. 1952 - DIC. 1971

COMPARACION ENTRE PREVALENCIAS.

| | % | | RELACION σ/φ |
|--------------------------|----------|-----------|---------------------------|
| | σ | φ | |
| BOCIO DIFUSO | 8.0 | 8.5 | 0.9 |
| BOCIO NODULAR | 24.3 | 47.9 | 0.5 |
| ADENOCARCINOMA PAPILAR | 4.3 | 2.7 | 1.6 |
| ADENOCARCINOMA FOLICULAR | 7.9 | 2.2 | 3.6 |
| CARCINOMA ANAPLASICO | 9.1 | 1.6 | 5.7 |

Tabla 1

proteinemia en mujeres no embarazadas al administrarles estrógenos. El efecto de la testosterona fue anunciado poco tiempo después, y Keitel y Sherer en 1957 (6) publican sus experiencias demostrando la disminución de niveles de yodoproteinemia ocasionada por la administración de testosterona a dosis farmacológicas. A medida que se progresaba en las técnicas de laboratorio, que permitieron la determinación más precisa de las hormonas tiroideas y de sus transportadores plasmáticos, abundaron las experiencias sobre modificaciones ocasionadas por las hormonas gonadales. Se encontró que la administración de estrógenos provocaba un

aumento de la yodoproteinemia aumentar la capacidad ligadora la proteína transportadora T₁ (7), observándose además en esos casos una disminución en la utilización periférica de la tiroxina una baja en el metabolismo basal. Por otra parte, la testosterona y algunos productos androgénicos anabólicos, producían la disminución de la yodoproteinemia al disminuir los niveles séricos de TBG, provocan además un aumento de la concentración de la segunda proteína transportadora, TBPA (8). Este cambio se ha observado también en mujeres a quienes se administraron andrógenos y estrógenos simultáneamente (9).

Aunque algunos autores inicialmente observaron cambios cíclicos en los niveles de yodoproteinemia especialmente relacionados con las diferentes fases del ciclo menstrual, lo cual parece verdaderamente muy obvio (10), otros han demostrado que estos cambios a nivel fisiológico no parecen ser significativos (11), y que los efectos previamente mencionados de las hormonas gonadales han sido producidos con dosis farmacológicas de ellas, y no deben ser considerados como acciones fisiológicas. Es cierto, por otra parte, que existen diferencias entre ambos sexos en relación a niveles plasmáticos de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, siendo mayor la concentración de TBG en la mujer, y la de TBPA en el hombre (8). Dreyer y colaboradores (12) encontraron además que la llegada a la madurez sexual en el hombre se acompañaba de un aumento en la concentración de TBPA, la cual en el comienzo de la adolescencia se encuentra en niveles inferiores a los del varón adulto.

No se dispone en la actualidad de estudios suficientemente precisos que permitan concluir qué sucede diferente en el hombre y en la mujer normales, sin administración exógena de hormona gonadal alguna, en los siguientes parámetros: a) inter-relación entre andrógenos y estrógenos por una parte, y TBG y TBPA por otra, en cada sexo; b) variaciones en la capacidad transportadora y/o ligadora de estas proteínas durante las diversas fases del ciclo menstrual; c) en consecuencia de los dos considerandos anteriores, variaciones cíclicas de hormonas libres tiroideas en la mujer.

No obstante lo anterior, se puede pensar que lo lógico es que en el

hombre el sistema de estímulo tiroideo en condiciones normales sea más o menos estable desde el punto de vista cuantitativo, mientras que en la mujer debe haber fluctuaciones, pese a que deben denominarse fisiológicas. Continuando con la hipótesis, inicialmente la célula tiroidea masculina responde en la misma forma que la femenina, y así la hiperplasia es igual: bocio difuso. Al continuar el estímulo y no lograr superar el déficit, suceden cambios anatómicos secundarios y se presenta el bocio nodular. Esta nodularidad es más frecuente en la mujer, o lo que es lo mismo, el bocio difuso es solucionado menos fácilmente en ella. Y precisamente en la edad de más activa producción estrogénica, típicamente cíclica. Si el estímulo permanente y no cíclico en el hombre continúa por tiempo suficiente, la respuesta puede eventualmente ser neoplásica. Con menor frecuencia sucedería esto en la mujer, cuyo estímulo no es permanente desde el punto de vista cuantitativo. De ser cierto lo anterior debería observarse predominio en la prevalencia de neoplasias malignas en el hombre.

Se comprende que la hipótesis esbozada sería una de las explicaciones probables de la diferencia de prevalencia del cáncer de la glándula tiroidea en los dos sexos. Debe recordarse la importancia crucial de la estructura celular tiroidea en cada individuo, sea genética o no, y la imposibilidad de llevar a cabo estudios prospectivos en humanos que aclaren definitivamente la historia natural del cáncer tiroideo.

Resumen y conclusiones

En el universo estudiado el eutiroidismo con bocio difuso se observó en el 8.4% de los pacientes, sin

diferencia entre los dos sexos. El eutiroidismo con bocio nodular fue hallado en el 44.2% de los casos, con franco predominio del sexo femenino. Se hallaron 0.5% de pacientes hipotiroideos con bocio difuso, sin diferencia entre los dos sexos, y 2.7% con bocio nodular, nuevamente con predominio del sexo femenino.

Un 1.9% de los pacientes presentaban hipertiroidismo con bocio difuso y sin exoftalmopatía, sin diferencia significativa entre los dos sexos; y un 8.6% con bocio nodular, con prevalencia francamente mayor en la mujer. Igual fenómeno se observó en los casos de hipertiroidismo con exoftalmopatía: bocio difuso 0.9%, bocio nodular 0.6%.

En adenocarcinoma papilar, afección que se halló presente en 3.0% de los pacientes, el predominio del sexo masculino fue de 1.6 a 1.0; en la variedad folicular 3.1% con pre-

dominio masculino de 3.6 a 1.0; finalmente, en carcinoma anaplásico 2.7%, con predominio masculino mayor aún: 5.7 a 1.0. Se considera de máxima importancia tener en mente la mayor prevalencia del cáncer tiroideo en el hombre que en la mujer, para tomar las medidas terapéuticas conducentes inmediatamente se sospeche o se evidencie la noxa.

Se considera que tendría gran importancia un estudio adecuado que permitiera valorar el efecto de hormonas gonadales sobre la función tiroidea global, en un pequeño grupo de hombres y de mujeres normales. Dicho estudio debería incluir determinaciones diarias de la concentración plasmática de hormonas tiroideas libres, proteínas transportadoras de dichas hormonas, hormona liberadora de tirotrofina, y de tirotrofina misma, durante un período de tiempo suficiente.

BIBLIOGRAFIA

1. CORTAZAR, J. y AHUMADA, J. J.: "Prevalencia de enfermedades tiroidianas en el Instituto Nacional de Cancerología y en Consulta Privada". *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol* 8: 14, 1970.
2. CORTAZAR, J.: "Retención tiroidiana de I-131; valores normales en Bogotá" *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol* 5: 11, 1967.
3. WERNER, S. C.: "The Thyroid". Harper & Row, Publishers. New York City, 1962, p. 457.
4. HEINEMANN, M.; JOHNSON, C. E. and MAN, E. B.: "Serum precipitable iodine concentrations during pregnancy". *J. Clin. Invest.* 27: 91, 1948.
5. ENGSTRON, W. W.; MARKARDT, B. and LIEBMAN, A.: "Effect of estrones on serum precipitable iodine". *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 81: 582, 1952.
6. KEITEL, H. G. and SHERER, M. G.: "Marked depression of the plasma proteinbound iodine concentration in the absence of clinical hypothyroidism during testosterone medication". *J. Clin. Endocr.* 17:854, 1957.
7. ENGBRING, N. H. and ENGSTROM, W. W.: "Effects of estrogen and testosterone on circulating thyroid hormone". *J. Clin. Endocr.* 19:783, 1959.

8. BRAVERMAN, L. E. and INGBAR, S. H.: "Effects of norethandrolones on the transport in serum and peripheral turnover of thyroxine".
J. Clin. Endocr. 27:389, 1967.
9. VAGENAKIS, A. G.; HAMILTON, C.; MALOOF, F.; BRAVERMAN, L. E. and INGBAR, S. H.: "The concentration and binding of thyroxine in the serum of patients with the testicular feminization syndrome: Observations on the effects of ethynilestradiol and norethandrolone".
J. Clin. Endocr. 34:327, (Feb.) 1972.
10. MARGOLESE, M. S. and GOLUB, O. J.: "Daily fluctuation of the serum protein-bound iodine level".
J. Clin. Endocr. 17:849, 1957.
11. WERNER, S. C.: Op. Cit. 3, p. 657.
12. DREYER, D. S. and MAN, E. B.: "Thyroxine-binding proteins and butanol extractable iodine in sera of adolescent males".
J. Clin. Endocr. 22:31, 1962.