

# Metabolismo Periférico de la L-Tiroxina en Sujetos de la Zona Endémica de Bocio del Valle del Cauca

Heinz W. Wahner, M.D.\* Eduardo Gaitán, M.D.\*\*

Los cambios principales del metabolismo periférico de la hormona tiroidea no forman parte del mecanismo de adaptación de la glándula tiroidea a la deficiencia de yodo<sup>1</sup>. Sólo después de haberse suministrado cantidades adecuadas de yodo en una serie de zonas endémicas de bocio es que se descubrió que, aparte de la deficiencia de yodo, un grupo complejo de factores puede ocasionar la aparición del bocio.<sup>2</sup>

Estudios preliminares sobre el metabolismo de la tiroxina en estas zonas tienden a indicar la existencia de anormalidades en el metabolismo periférico de la tiroxina en ciertas endemias de bocio<sup>3-4</sup>

Se necesita mayor investigación en este sentido que defina estas anormalidades y las relacione con la aparición del bocio.

Los niños que viven en el Valle del Cauca reciben una cantidad adecuada de yodo, y el bocio en ellos es proba-

blemente el resultado de un bociógeno presente en los alimentos o en el agua<sup>5</sup>. Cuando se comparan estos niños con los habitantes de la misma región pero sin bocio se encuentra en los primeros una inhibición asociada de la formación de la tiroxina en la glándula tiroidea y una disminución de la reserva del yodo intratiroideo<sup>6</sup>.

Se calculó el metabolismo periférico de la tiroxina y su relación con la génesis del bocio en siete sujetos con y sin bocio para así poder establecer valores basales normales para nuestra población que habita en un ambiente subtropical con una alta incidencia de parasitosis intestinal; lo último podría interferir con la circulación enterohepática normal de la hormona tiroidea.

## Método

La L-tiroxina (T4) marcada con <sup>131</sup>I en las posiciones 3' o 5' se obtuvo de los Laboratorios Abbott en forma de una solución estéril (actividad específica = 42.2 á 55.5mc/

\* Clínica Mayo y Fundación Mayo. Rochester, Minnesota EE.UU.; Departamento de Patología Clínica (Dr. Wahner).

\*\* Universidad del Valle, Cali, Colombia, Departamento de Medicina, Laboratorio de Endocrinología (Dr. Gaitán).

La presente investigación fue financiada en parte por la Subvención AM-5763 de los Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública EE.UU.

mg; concentración de  $^{131}\text{I} = 0.00486$  a  $0.00622$  mg/ml). Cromatográficamente, el material contenía alrededor de 5 a 12% de impureza consistentes principalmente en yoduros. Se usó antes de cumplirse las dos semanas de su despacho, administrándose 80 a 100  $\mu\text{c}$  por vía endovenosa a dos sujetos normales (grupo 1), a tres pacientes eutiroideos con bocio difuso (grupo 2) y a dos pacientes eutiroideos con bocio nodular (grupo 3). La edad, el sexo, y otros datos pertinentes a estos sujetos se indica en la Tabla 1.

ra el hospital. Se midió diariamente el yodo y la creatinina en la orina, y la excreción del yodo urinario se calculó como descrito anteriormente. Se hicieron tres determinaciones del yodo proteico sérico. Las heces y la orina fueron recolectadas en recipientes especiales y medidas en medidores de la radioactividad adaptados para medir grandes volúmenes. La captación del  $^{131}\text{I}$  por la tiroides fue estimada diariamente con un contador de scintilación modelo Thyrad IV (Nuclear Chicago Corp. Chicago 111.)

Tabla 1.—Datos Clínicos de Siete sujetos Eutiróideos.

Grupo	Bocio	Sujeto	Edad, años	Sexo	Peso, kg	Talla, cm	días de estudio	Diagnóstico
1	Ausente	1	13	F	36.7	149	13	Voluntario sano
		2	18	F	58.0	162	14	Voluntario sano
2	Difuso	3	14	F	45.0	158	13	Bocio grado 1 desde los 8 años de edad (25 gm).
		4	13	M	36.0	155	9	Bocio grado 2 desde los 8 años de edad (35 gm).
		5	14	M	32.0	148	9	Bocio grado 2 (30 gm).
3	Nodular	6	31	F	59.5	156	15	Bocio nodular grado 2 por más de 15 años (40 gm).
		7	67	F	58.5	142	10	Bocio nodular grado 3 por más de 20 años.

Todos los individuos fueron hospitalizados durante el período de estudio. No se les dieron otros medicamentos, y la dieta fue la standar pa-

Muestras de sangre para calcular la T4 fueron obtenidas a intervalos de media hora durante las primeras dos horas luego de la inyección, cada

dos horas durante las ocho horas siguientes y a diario posteriormente durante 9 a 15 días. Las muestras fueron contadas en un contador a scintilación y los resultados fueron expresados como por ciento de la dosis dada por litro de suero.

Los resultados fueron transportados a papel semilogarítmico con el tiempo emplazado en el eje horizontal. La gráfica logarítmica fue usada para los cálculos de los diversos parámetros del metabolismo tiroideo. Los cálculos fueron hechos de acuerdo a la descripción de Berson y Yalow y otros<sup>7,8</sup>. El tiempo medio ( $t_{1/2}$  del  $^{131}\text{I}$  se calculó gráficamente por extrapolación de la mejor línea recta de la fase lenta del diagrama semilogarítmico, al tiempo cero. Esta cifra se usó para calcular la fracción de dosis por día, o sea el valor de utilización ( $k$ ), como se indica abajo:

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \text{ (fracción de dosis por día)}$$

La reserva de yodo orgánico extratiroideo EOI\* se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{EOI } (\mu\text{g}) = \frac{\text{Radioactividad total inyectada}}{\text{Radioactividad por } \mu\text{g de PBI@}} = \frac{\mu\text{c}}{\mu\text{c} / \mu\text{g}}$$

La cifra de utilización ( $\mu\text{g}$  de yodo orgánico por día) se derivó de la fórmula siguiente:

$$\text{EOI } (\mu\text{g}) \times k = \mu\text{g/día}$$

## Resultados

Los siete sujetos eran eutiroides y gozaban de buena salud, a no ser de que tuvieran bocio difuso o nodular como se ha mencionado anteriormente (Tabla 1). Los sujetos normales de control y los pacientes con bocio difuso eran adolescentes, mientras que los pacientes con bocio nodular eran adultos, lo cual estaba de acuerdo con la conocida historia natural del bocio en el Valle del Cauca<sup>9</sup>.

La excreción del yodo urinario varió entre 305 y 565  $\mu\text{g/gm}$  de creatinina, lo cual refleja una adecuada ingesta nutricional de yodo en la población del Valle del Cauca. Del  $^{131}\text{I}$ -T4 inyectado, 1% al 10% era excretado en las heces durante el período de estudio, y entre el 23% al 55% excretado en la orina. Al final del estudio, entre 4% y el 11% se hallaba en la glándula tiroidea (Tabla 2).

Las diferencias entre los tres grupos no pueden ser interpretadas con confianza debido al reducido grupo estudiado.

En la Figura I se da un ejemplo ilustrativo de los datos obtenidos en un paciente.

La tiroxina desaparecía de la sangre de una manera bifásica. La rápi-

\* Abreviación por: Extrathyroidal organic iodine space.

@ Abreviación por: Protein bound iodine.

Tabla 2.—Datos Kinéticos de Siete Sujetos Eutiroideos.

Grupo	Bocio	Sujeto	Yodo urinario (1127), $\mu\text{g}/\text{día}$	Yodo proteico (1127), $\mu\text{g}/\text{L}$	Excreción acumulativa de $^{131}\text{I}$ , *		Captación de $^{131}\text{I}$ por la tiroides, + fr de dosis
					Fecal	Urinaria	
1	Ausente	1	364	4.7	0.099	0.332	0.088
		2	420	5.8	0.016	0.244	0.079
2	Difuso	3	565	5.8	0.037	0.274	0.068
		4	407	6.7	0.032	0.230	0.095
		5	412	5.7	0.015	0.250	0.037
3	Nodular	6	564	5.9	0.098	0.553	0.070
		7	305	6.4	0.085	0.356	0.112

\* Durante todo el período del estudio.

+ Al final del estudio.

da fase inicial era curvilínea, y se la atribuyó a la difusión del material radioactivo del compartimiento vascular hacia los depósitos extratiroides de yodo orgánico. La segunda fase era más lineal, y presentaba la desaparición del  $^{131}\text{I}$ -T4 de su espacio de distribución por degradación de la tiroxina asociada a la acción hormonal. La excreción de  $^{131}\text{I}$  alcanzó un valor constante de disminución alrededor del tercer día. Como no se administró un agente bloqueador, la glándula tiroides inicialmente aprehendió el yodo de las impurezas y, más tarde de la circulación del yodo derivado de la degradación de la tiroxina. En el caso del individuo 2 hubo un cambio en la dirección de la curva de  $^{131}\text{I}$  en el noveno día, lo que probablemente se debió a la recirculación de  $^{131}\text{I}$  a partir de la tiroxina metabolizada.

La vida media de la T4 en dos voluntarios eutiroideos con buena salud (grupo 1) fue de 6.2 días, el promedio de degradación de T4 fue de 58.7  $\mu\text{g}/\text{día}$ , a la contribución de la T4 al EOI tuvo un promedio de 469  $\mu\text{g}$  o 10.2 litros. El promedio de utilización fraccional fue de 11.3% del total de la reserva por día (Tabla 3). Estas cifras fueron similares a aquellas encontradas en pacientes de climas templados de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>10,12</sup>.

Los valores correspondientes en tres pacientes eutiroideos con bocio difuso (grupo 2) (Tabla 3) fueron: vida media de T4, 5.3 días; promedio de utilización, 112.1  $\mu\text{g}/\text{día}$  y reserva de yodo orgánico extratiroides, 833  $\mu\text{g}$  o 13.71 litros. Los individuos del grupo 2 tuvieron valores

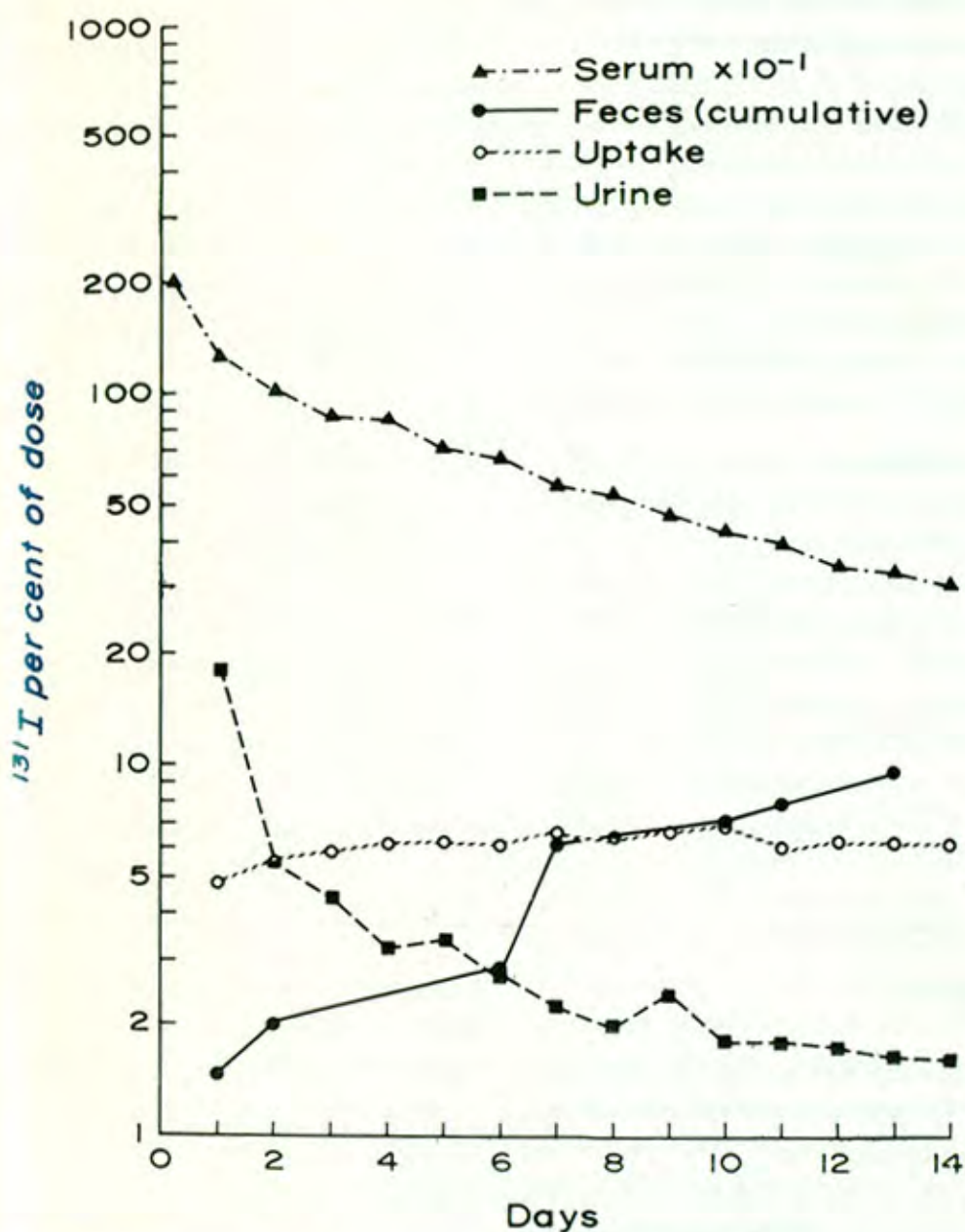


Figura 1.: Ejemplo de la repartición gráfica de los datos obtenidos en un sujeto en el estudio del metabolismo periférico de tiroxina marcada con  $^{131}\text{I}$ . (caso 1.)

más altos que aquellos de los otros grupos. Esto fue estadísticamente significativo al análisis de la variación, tanto para el promedio de degradación ( $P < 0.001$ ) como para la cantidad de reserva ( $P = 0.02$ ), a pesar de la gran diferencia de canti-

dades de reserva dentro de los individuos del grupo 1.

Las cifras en dos pacientes adultos con bocio nodular (Tabla 3) no fueron esencialmente diferentes de los controles normales.

Tabla 3.—Metabolismo del  $^{131}\text{I-T4}$  en Siete Sujetos.

Grupo	Bocio	Sujeto	Vida media, días	Utilización fraccional (k) % EOI/día	Promedio de degradación, $\mu\text{g}/\text{día}$	EOI	
						$\mu\text{g}$	L
1	Ninguno	1	7.0	10.0	62.5	625	13.3
		2	5.5	12.6	54.9	414	7.2
		Promedio	6.2	11.3	58.7	519	10.2
		DS	$\pm 1.06$	$\pm 3.1$	$\pm 5.37$	$\pm 149$	$\pm 4.3$
2	Difuso	3	5.5	12.3	110.2	841	14.5
		4	5.0	14.3	116.5	817	12.2
		5	5.3	13.1	109.6	841	14.4
		Promedio	5.3	13.2	112.1	833	13.7
		DS	$\pm 0.27$	$\pm 0.10$	$\pm 3.82$	$\pm 13.85$	$\pm 1.3$
3	Nodular	6	6.4	10.8	59.9	484	8.3
		7	6.7	10.3	47.2	459	7.1
		Promedio	6.6	10.5	53.6	471	7.7
		DS	$\pm 0.21$	$\pm 3.3$	$\pm 8.98$	$\pm 17.68$	$\pm 0.85$

### Comentarios

Los estudios del metabolismo periférico de la tiroxina en los que se usa tiroxina marcada con  $^{131}\text{I}$  se basan en una serie de presunciones. No se ha podido establecer si los resultados obtenidos luego de inyectar T4 son un reflejo preciso del destino de la hormona endógena. Por ejemplo el hígado no concentra la hormona endógena en la rata, pero muestra una concentración importante del  $^{131}\text{I-T4}$  administrado <sup>14</sup>.

Si se supone que hay un equilibrio entre la velocidad de degradación y el promedio de secreción, el presente trabajo permite estimar la actividad

secretoria de la glándula tiroides. Rall y colaboradores <sup>15</sup> y Werner <sup>16</sup> han señalado que la idea de que el yodo protéico sólo sea un reflejo de la tiroxina puede ser equivocada, especialmente en los casos de glándulas anormales. Sin embargo, recientes avances en la bioquímica de la tiroides nos permitirán determinar la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) separadamente en estudios futuros.

La vida media de la tiroxina endógena en adultos eutiroideos de los Estados Unidos de Norteamérica varía entre 6.7 y 7.2 días, hallándose las variaciones relacionadas al método empleado <sup>10,13</sup>. En el hipotiroidismo,

la vida media se prolonga a 9.7 ( $\pm 1.4$ ) días, y en la tirotoxicosis disminuye a 4.4 ( $\pm 1.1$ ) días. En estados hipermetabólicos sin enfermedad endocrina (fiebre, etc.) la vida media disminuye a 5.2 días. El promedio de utilización normal (k) de la reserva extratiroidea de yodo orgánico es alrededor del 10% en adultos normales y del 13% en niños eutiroides.

Beckers ha hecho recientemente una revisión de los diferentes trabajos sobre el metabolismo periférico de la tiroxina en los casos de bocio endémico<sup>17</sup>. En las zonas de bocio del Congo<sup>4</sup> se ha encontrado un aumento importante del promedio fraccional de utilización así como valores relativamente normales de degradación. Estos hallazgos han sido explicados como cambios de las proteínas fijadoras de tiroxina en la sangre. Sin embargo, dado que no se hizo diferenciación entre T4 y T3 no es posible hacer conclusiones definitivas por ahora. No se ha excluido la posibilidad de cambios inespecíficos de las proteínas fijadoras. Se han observado valores anormales en la vida media de la radiotiroxina en asociación con el bocio dishormogénico<sup>18</sup>, el cretinismo atireótico y bociógeno<sup>19</sup>, el bocio eutiroides asociado a un defecto yodoproteico<sup>20</sup>, la obesidad<sup>21</sup>, y varias enfermedades no tiroideas<sup>22,23</sup>.

Estudios previos en adolescentes con bocio provenientes de la zona endémica del Valle del Cauca han demostrado pequeñas anomalías en el metabolismo del yodo<sup>6</sup>. La inter-

pretación de la información sobre la secreción hormonal basada en los estudios usando <sup>131</sup>I es compleja debido a que la glándula pierde cierta cantidad de yodo por secreción no hormonal, la cantidad perdida hace difícil estimar con exactitud la cantidad de secreción hormonal. Por consiguiente, tales estudios no pueden ser comparados directamente con investigaciones que utilizan <sup>131</sup>I-T4.

En la presente investigación sobre el metabolismo periférico de la T4 no hubo mayores desviaciones del promedio normal generalmente aceptado en pacientes normales o en adultos con bocio nodular. Hubo un aumento estadísticamente significativo en la reserva de tiroxina, en el promedio de degradación por día y en la utilización fraccional de T4 en niños con bocio difuso cuando estos valores fueron comparados con aquellos encontrados en niños de la misma edad sin bocio. El grupo estudiado es pequeño, y se hace necesaria más investigación en este sentido. La diferencia no se basa simplemente en una diferencia en el valor del yodo proteico, el cual fue esencialmente igual en los tres grupos.

El excreción fecal de <sup>131</sup>I después de la administración del <sup>131</sup>I-T4 no fue diferente en los tres grupos. Esto excluye la posibilidad de una pérdida de la hormona por vía intestinal en los casos de bocio difuso debido a la falta de reabsorción de la hormona excretada en la bilis. Se ha investigado la posibilidad de la presencia de anomalías en la fijación de proteína por la tiroxina o por la tri-

yodotironina en la sangre; esto será publicado separadamente <sup>24</sup>.

### Summary :

Changes in the peripheral metabolism of L-thyroxine (T<sub>4</sub>) have been described in certain patients with sporadic and endemic goiter.

Information about this aspect is not available for patients from the Cauca Valley endemic goiter area and for patients living in tropical or subtropical climate.

We have investigated the peripheral metabolism of L-T<sub>4</sub> in 7 euthy-

roid goitrous and non-goitrous subjects from the endemic goiter area of the Cauca Valley under controlled conditions of a metabolic ward or hospital. Adolescents with diffuse goiter had a significantly higher daily degradation rate of T<sub>4</sub> ( $p > 0.001$ ) and extra-thyroidal iodide pool ( $p = 0.02$ ) than non-goitrous adolescents or adults with nodular goiter. Fecal excretion of T<sub>4</sub> was not different in the three groups. The study suggests that adolescents with diffuse goiter from the Cauca Valley have an accelerated peripheral metabolism of T<sub>4</sub>. This may play a role in goitrogenesis in these children.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stanbury, J.B., Brownell, G.L., Riggs, D.S., Perinetti, H., Itoiz, J., del Castillo, E.B.: Endemic Goiter: The Adaptation of Man to Iodine Deficiency. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1954, 209 pp.
2. Stanbury, J.B.: Endemic Goiter. (Publication N° 193.) Washington, D.C., Pan American Health Organization, 1969, 447 pp.
3. Barzelatto, J., Beckers, C., Stevenson, C., Covarrubias, E., Gianetti, A., Bobadilla, E., Pardo, A., Donoso, H., Atria, A.: Endemic goiter in Pedregoso (Chile). I. Description and function studies. Acta Endocr. (Kobenhavn) 54:577-590, 1967.
4. Beckers, C., Van Den Schrieck, H.-G., De Visscher, M.: Peripheral metabolism of labeled thyroid hormones in goitrous patients from the Uele endemic (Republic of the Congo). J. Clin. Endocr. 23:1067-1073, 1963.
5. Gaitán, E., Wahner, H.W.: Studies on the pathogenesis of endemic goiter in the Cauca Valley, Colombia, South America. In Stanbury, J.B.: Endemic Goiter. (Publication N° 193.) Washington, D.C., Pan American Health Organization, 1969, pp. 267-290.
6. Wahner, H.W., Gaitán, E.: Función tiroidea en adolescentes que habitan la región de bocio endémico del Valle del Cauca, Colombia, Sudamérica. Rev. Soc. Colombiana Endocr. 6:69-84, 1969.
7. Berson, S.A., Yalow, R.S.: Quantitative aspects of iodine metabolism: The exchangeable organic iodine pool, and the rates of thyroidal secretion, peripheral degradation and fecal excretion of endogenously synthesized organically bound iodine. J. Clin. Invest. 33:1533-1552, 1954.
8. Sterling, K., Chodos, R.B.: Radiothyroxine turnover studies in myxedema, thyrotoxicosis, and hypermetabolism without endocrine disease. J. Clin. Invest. 35:806-813, 1956.

9. Gaitán, E., Wahner, H.W., Cuello, C., Correa, P., Jubiz, W., Gaitán, J.E.: Endemic goiter in the Cauca Valley. II Studies of thyroid pathophysiology. *J. Clin. Endocr.* 29:675-683, 1969.
10. Ingbar, S.H., Freinkel, N.: Studies of thyroid function and the peripheral metabolism of I<sup>131</sup>-labeled thyroxine in patients with treated Graves' disease. *J. Clin. Invest.* 37:1603-1614, 1958.
11. Sterling, K., Lashof, J.C., Man, E.B.: Disappearance from serum of I<sup>131</sup>-labeled L-thyroxine and L-triiodothyroxine in euthyroid subjects. *J. Clin. Invest.* 33:1031-1035, 1954.
12. Kurland, G.S., Bustos, J.G., Hamolsky, M.W., Freedberg, A.S.: Studies in nonmyxedematous hypometabolism. II. Turnover of I<sup>131</sup>-labeled thyroxine after intravenous infusion. *J. Clin. Endocr.* 17:1365-1372, 1957.
13. Galton, V.A.: The physiological role of thyroid hormone metabolism. In James, V.H.T.: *Recent Advances in Endocrinology*. Ed. 8, Boston, Little, Brown & Company, 1968, pp. 181-206.
14. Heninger, R.W., Larson, F.C., Albright, E.C.: Iodine-containing compounds of extrathyroidal tissues. *J. Clin. Invest.* 42:1761-1768, 1963.
15. Rall, J.E., Robbins, J., Lewallen, C.G.: The thyroid. In Pincus, G., Thimann, K.V., Astwood, E.B.: *The Hormones*. New York, Academic Press, 1964, vol. V, pp. 159-439.
16. Werner, S.C., Nauman, J.A.: The thyroid. *Ann Rev. Physiol.* 30:213-244, 1968.
17. Beckers, C.: Pathophysiology of nontoxic goiter. In Stanbury, J.B.: *Endemic Goiter*. (Publication Nº 193.) Washington, D.C., Pan American Health Organization, 1969, pp. 30-48.
18. Thomson, J.A., Wallace, T.J.: Anomalous values for the half-life of radiothyroxine in dysmorphogenetic goiter. *J. Clin. Endocr.* 26:875-877, 1966.
19. Klein, E.: Peripheral thyroxine metabolism in sporadic cretinism with and without hypothyreosis. In Pitt-Rivers, R.: *Advances in Thyroid Research*. London, Pergamon Press, 1961, pp. 447-455.
20. Wiener, J.D., Lindeboom, G.A.: Defective thyroid hormone biosynthesis with anomalous reaction to thyroid therapy: Report of a case. *Acta Endocr. (Kobenhavn)* 42:412-422, 1963.
21. Benoit, F.L., Durrance, F.Y.: Radiothyroxine turnover in obesity. *Amer. J. Med. Sci.* 249:647-653, 1965.
22. Gregerman, R.I., Solomon, N.: Acceleration of thyroxine and triiodothyronine turnover during bacterial pulmonary infections and fever: Implications for the functional state of the thyroid during stress and in senescence. *J. Clin. Endocr.* 27:93-105, 1967.
23. Blomstedt, B., Einhorn, J.: Effect of cortisone on the peripheral degradation of I<sup>131</sup>-thyroxine. *J. Clin. Endocr.* 25:181-188, 1965.
24. Wahner, H.W., Gaitán, E., MacLennan, R.: Thyroxine binding proteins (TBG and TBPA) in boys from the endemic goiter area of the Cauca Valley. (Unpublished data.)