

## IMPORTANCIA DE LA MEDICION DE TRIIODOTIRONINA Y DE T4 UNIDA A LA PROTEINA EN SUERO COMO PRUEBAS DE EVALUACION TIROIDEA

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

La evaluación del estado funcional de la glándula tiroides en el control y seguimiento de los pacientes tratados con yodo radioactivo ( $^{131}\text{I}$ ) por hipertiroidismo, es importante debido a la alta incidencia de hipotiroidismo como consecuencia del tratamiento y en algunos casos a la recurrencia de la enfermedad<sup>1</sup>. Por lo menos un 40% de los pacientes con enfermedad de Graves desarrolla hipotiroidismo en los 10 años siguientes al tratamiento, siendo mayor su incidencia durante los primeros años<sup>2</sup>. Las mediciones de tiroxina total y libre son las pruebas más frecuentemente usadas en el diagnóstico de las enfermedades de la glándula tiroides<sup>3</sup>. En vista de que la medición de la tiroxina libre es técnicamente difícil y laboriosa, se ha acudido a la medición de captación de la triiodotironina, para calcular un índice relacionado con la concentración de tiroxina libre<sup>4</sup>. Sin embargo, estas pruebas no son suficientes para hacer el diagnóstico en algunos pacientes con anomalías en la secreción de triiodotironina y en las proteínas transportadoras, especialmente la tiroxina unida a la globulina (TBG). Hollander et al<sup>5</sup>, Sterling et al<sup>6</sup> y Wahner et al<sup>7</sup>, han informado sobre pacientes con hipertiroidismo valores normales de tiroxina total y libre pero con concentraciones elevadas de triiodotironina sérica.

Siendo la medición en suero de la triiodotironina más compleja y prolongada que las otras pruebas de rutina para función tiroidea, es muy importante conocer aquellas situaciones clínicas y de laboratorio en las cuales es de utilidad la medición de esta hormona. Sterling<sup>8</sup> ha descrito recientemente pacientes con enfermedades de graves, clínicamente eutiroides después del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , los cuales mantienen concentraciones séricas elevadas de triiodotironina con valores bajos de tiroxina total. En estas circunstancias las pruebas convencionales no permiten hacer el diagnóstico haciéndose indispensable la determinación de la triiodotironina.

El propósito de este estudio ha sido de investigar el porcentaje de pacientes tratados con  $^{131}\text{I}$  por hipertiroidismo, en quienes la medición de la triiodotironina sería de utilidad y además determinar los criterios clínicos y de laboratorio para hacer un diagnóstico correcto de función tiroidea.

\* Research Fellow Section of Diagnostic Nuclear Medicine Department of Laboratory Medicine Mayo Clinic, Rochester, Minn., U. S. A.

\*\* Section of Diagnostic Nuclear Medicine Department of Laboratory Medicine Mayo Clinic, Rochester, Minn., U. S. A.

\*\*\* División de Endocrinología Departamento de Medicina Interna Universidad del Valle, Cali, Colombia.

### MATERIAL CLINICO Y DE LABORATORIO

Se estudiaron 68 pacientes tratados con yodo radioactivo ( $^{131}\text{I}$ ) por hipertiroidismo que asistieron a la Clínica de Endocrinología del Hospital Universitario de Cali, Colombia, durante los últimos 10 años. De estos 60 eran mujeres y 8 hombres con un rango de edad de 23 a 69 años. El 71 por ciento tenían enfermedad de Graves y 29 por ciento Bocio Nodular tóxico. El diagnóstico de hipertiroidismo previo al tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se hizo en base a los hallazgos clínicos y los resultados de captación de  $^{131}\text{I}$  a las 3 y 24 horas (capt.  $^{131}\text{I}$ ), yodoproteinemia (PBI) medido por una modificación del método de Barker<sup>9</sup> y en algunos pacientes en que el diagnóstico era dudoso, prueba de supresión con triiodotironina (PST3), para determinar la autonomía de la glándula tiroides. La dosis de  $^{131}\text{I}$  para tratamiento se calculó como se ha descrito anteriormente<sup>10</sup>: 75 microcuries por gramo de tejido para los pacientes con bocio difuso y 150 microcuries para los pacientes con bocio Nodular.

Los pacientes fueron evaluados de 6 meses a 9 años después del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . El presente estudio está basado en muestras de suero obtenidas de todos estos pacientes para medición de pruebas de función tiroidea durante un período de 8 meses, de 1970 a 1971. La yodoproteinemia fue medida en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario de Cali, Colombia, y el resto del suero fue congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$ . en hielo seco y enviado a los laboratorios de la Clínica Mayo para la determinación de las otras pruebas.

El diagnóstico del estado funcional de la glándula tiroides después del tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se hizo determinando captación de  $^{131}\text{I}$  y yodoproteinemia como se ha descrito anteriormente además de las mediciones de tiroxina total (T4T) por el método Murphy y Pattee<sup>11</sup> modificado por el uso de una resina esponja (Tetrasorb-125, Kit comercial de los Laboratorios Abbot). Captación de triiodotironina (CT3) usando columnas de Sephadex G25<sup>12</sup> (Trilute, Kit comercial de los laboratorios Ames Company). Capacidad de fijación de la globulina a la tiroxina (cap TBG) por el método de desplazamiento de Roberts y Nikolai<sup>13</sup> Hormona tiroestimulante (TSH) por radioinmunoensayo con la técnica del doble anticuerpo usando antisueros h-TSH y conejo anti-h-TSH de la National Pituitary Agency<sup>14</sup>. Triiodotironina (T3) por un radioinmunoensayo con la técnica del doble anticuerpo desarrollado en nuestros laboratorios por Gharib y colaboradores<sup>15</sup> usando un anticuerpo de alta especificidad. El cuadro No. 1 muestra

CUADRO No. 1  
PRUEBAS USADAS PARA DIAGNOSTICO Y EVALUACION DE  
PACIENTES TRATADOS CON YODO RADIOACTIVO  $^{131}\text{I}$  POR  
HIPERTIROIDISMO

Prueba	Abreviatura	Valores Normales
<b>I. Pruebas para el diagnóstico</b>		
1. Tiroxina total (ug/100 ml)	T4T	5.4 - 13.0
2. Captación de triiodotironina (% de retención)	CT3	45 - 65
3. Hormona tiroestimulante (uUnidades/ml)	TSH	0 - 15
4. Captación de $^{131}\text{I}$ (% de captación 3 y 24 horas)	Cpt $^{131}\text{I}$	3 horas: 8% 24 horas: 15%
5. Prueba de supresión con triiodotironina captación. (% de la dosis)	PST <sub>3</sub>	50% de supresión a las 24 horas.
<b>II Pruebas de evaluación</b>		
1. Triiodotironina (ng/100 ml)	T3	120 - 312
2. Capacidad de fijación de la globulina a la tiroxina.	Cap TBG	16 - 24
3. Yodoproteinemia	PBI	4 - 8

las pruebas de laboratorio con los valores normales usados en este estudio.

## RESULTADOS

De los 68 pacientes 39 (57%) eran eutiroides; 12 (18%) hipotiroides y 17 (25%) hipertiroides. Sólomente el 81% de los pacientes pudo ser clasificado usando como único criterio las mediciones de T4T y CT3 (Gráfica No. 1), al resto (19%) no fué posible clasificarlos con estas pruebas necesitándose pruebas adicionales como T3, TSH y cap TBG para establecer un diagnóstico correcto.

Basados en el criterio anterior (cuadro No. 2) los pacientes se clasificaron en diferentes categorías. Cuadrante 1 (Gráfica No. 1) 6 pacientes clínicamente hipotiroides con valores altos de TSH y valores bajos de T4T y CT3. En este grupo con la sola medición de T4T y CT3 fueron suficiente para un diagnóstico correcto.

Cuadrante 2 (Gráfica No. 1) un paciente con hipotiroidismo clínico, valores bajos de CT3 y T3 en presencia de valores normales de T4T. La medición de cap TBG fue de 27 ug/100 ml explicando los valores normales de T4T, en presencia de un estado clínico de hipotiroidismo. El valor de TSH en este paciente fue de 40 uU/ml.

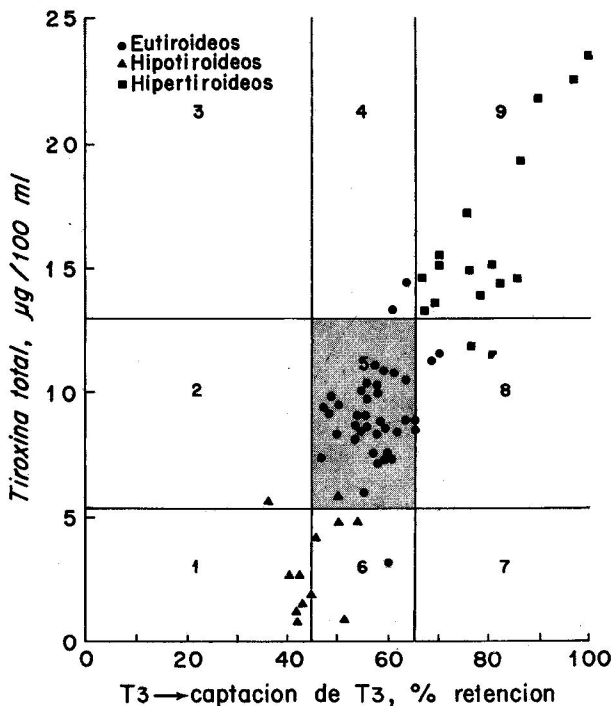
Cuadrante 4 (Gráfica No. 1) dos pacientes clínicamente eutiroides con valores normales de CT3, T3 y TSH en

presencia de valores altos de T4T. Las mediciones de cap TBG fueron de 24 y 23 ug/100 ml. En estos casos la determinación de cap TBG es importante para explicar el estado de eutiroidismo en presencia de valores altos de tiroxina total en suero.

Cuadrante 5 (Gráfica No. 1) en esta categoría se encontraron la mayoría de los pacientes eutiroides (87%) caracterizados por valores normales de T4T y CT3. En todos la medición del TSH estuvo dentro del rango normal. También se incluye en esta categoría un paciente clínicamente hipotiroides con valores altos de TSH en presencia de valores normales de T4T, (5.9 ug/100 ml) y valores relativamente bajos de CT3 (49% de retención). La medición de cap TBG fue de 25,0 ug/100 ml, explicando de nuevo la utilidad de medición de cap TBG, tal como se describió en el caso en el cuadrante 2.

Cuadrante 6 (Gráfica No. 1) un paciente clínicamente eutiroides con valores normales de CT3, cap TBG y TSH en presencia de valores bajos de T4T (3.2 ug/100 ml). La medición de T3 se encontró en el límite superior normal (287 ng/100 ml), T3 fue de valor en este caso para explicar el estado clínico de eutiroidismo en presencia de bajas concentraciones de T4T. Aunque esta modalidad se puede presentar en pacientes eutiroides que están recibiendo terapia con triiodotironina, otros investigadores (8-16) han descrito, casos similares en pacientes con hipertiroidismo tratados con  $^{131}\text{I}$ . En esta categoría también se encon-

traron cuatro pacientes tratados  $^{131}\text{I}$  por enfermedad de Graves, clínicamente hipotiroideos con valores bajos de T4T y valores elevados de TSH en presencia de concentraciones de T3 normal en tres y elevada en uno (222,224, 182 y 305 ng/100 ml) Sterling et al<sup>8</sup> y Gharib et al<sup>6</sup> han descrito casos similares a los nuestros en los cuales la T4T se deprime primero que la T3, sustentando el concepto que la hipersecreción de TSH resultaría en la liberación de T3, por la glándula tiroides en pacientes con enfermedad de Graves tratados con  $^{131}\text{I}$  ó podría ser un estado transitorio antes de establecerse un estado de franco hipotiroidismo.



Gráfica No. 1. Concentraciones de Tiroxina total y captación de T3 en suero de 39 pacientes Eutiroides (●), 12 pacientes hipotiroideos (▲), y 25 pacientes hipertiroideos (■). Los Rangos normales de ambas determinaciones están indicadas por el área sombreada.

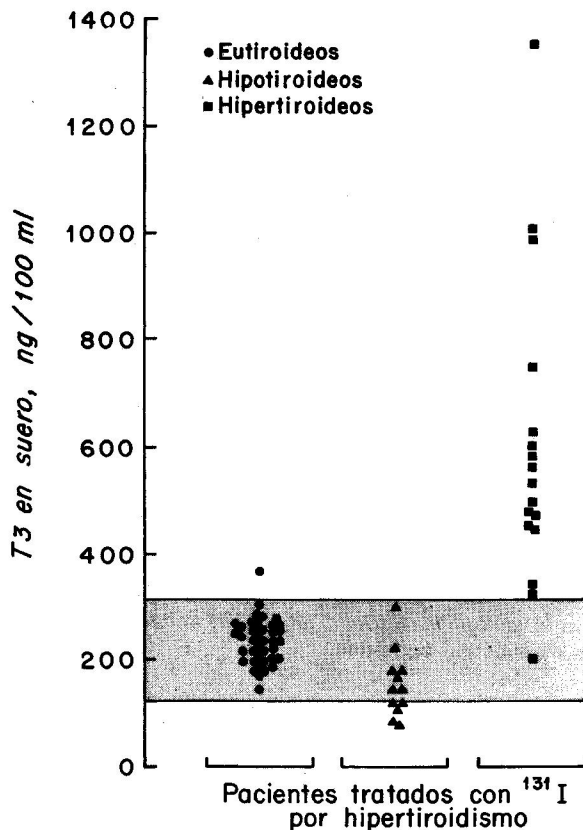
Cuadrante 8 (Gráfica No. 1) muestra dos pacientes clínicamente hipertiroideos con valores normales de T4T, TSH y valores relativamente bajos de cap TBG, en presencia de valores elevados en T3 en suero (318, 1013 ug/100 ml); los valores de CT3 fueron altos. Estos casos son similares a los descritos por otros autores, <sup>5,6,7</sup>, como "T3 Tirototoxicosis". En estas circunstancias la única prueba que

confirma la impresión clínica es la medición de T3 en suero. También dentro de esta categoría estaban incluidos dos pacientes eutiroides con valores normales de T4T y valores altos de CT3 en presencia de valores bajos de cap TBG (15, 16 ug/100 ml.) En esta situación clínica y de laboratorio la medición de cap TBG es de valor para explicar los valores altos de CT3 en presencia de eutiroidismo clínico y valores normales o bajos de T4T.

Cuadrante 9 (Gráfica No. 1) comprende el 89% de los pacientes con hipertiroidismo clínico caracterizado por valores altos de T4T y CT3. Todos tenían valores de TSH en el rango normal bajo.

El cuadro 2 ilustra la clasificación de los pacientes con los resultados de las diferentes pruebas de evaluación de función tiroidea.

En el 60% (Gráfica No. 2) de los pacientes con hipotiroidismo, los niveles de concentración de T3 en suero se encontraban en el rango normal, indicándonos que posiblemente estos pacientes se encontraban en una fase temprana de hipotiroidismo, o que el aumento de secreción de TSH estimularía la liberación de T3 por la glándula tiroides (Gráfica No. 3).



Gráfica No. 2. Valores de T3 en suero en los diferentes grupos de pacientes tratados con  $^{131}\text{I}$  por hipertiroidismo. El Rango Normal esta indicado por el área sombreada.

CUADRO No. 2

PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA DE PACIENTES TRATADOS CON YODO  
RADIOACTIVO ( $^{131}\text{I}$ ) POR HIPERTIROIDISMO

Enfermedad y Categoría	Número Pacientes	T4T (ug/100 ml)	PBI (ug/100 ml)	CT3 (%de retenc)	Cap TBG (ug/100 ml)	T3 (ng/100 ml)	T3/T4 (Relación)	TSH uU/ml
<b>CUADRANTE 1</b>								
Hipotiroidismo con T4T y CT3 Baja	6	1.8	4.3	42	25	115	0.074	77
<b>CUATRANTE 2</b>								
Hipotiroidismo con T4T Normal y CT3 Baja	1	5.6	4.5	36	27	177	0.041	40
<b>CUADRANTE 4</b>								
Eutiroidismo con T4T Elevada y CT3 Normal	1	13.4	8.3	61	24	305	0.023	<2
	1	14.4	7.0	64	23	243	0.017	7.1
<b>CUADRANTE 5</b>								
Eutiroidismo con T4T y CT3 Normal	34	8.9 (6.0-11.1)	5.6 (3.2-6.7)	56 (47-65)	20 (16.5-23.7)	241 (184-369)	0.027 (0.017-0.043)	5 (1.0-15.0)
Hipotiroidismo con T4T y CT3 Normal	1	5.9	5.1	49	25	184	0.050	21
<b>CUADRANTE 6</b>								
Hipotiroidismo con T4T Bajo, CT3 Normal y T3 Normal o Elevada	4	3.6 (0.9-4.8)	4.3 (2.4-5.3)	50 (45-54)	22 (20-24)	280 (182-304)	0.123 (0.027-0.39)	37 (25-48)
Eutiroidismo con T4T Baja y T3 Elevada	1	3.1	4.7	60	21	287	0.047	<2
<b>CUADRANTE 8</b>								
Hipertiroidismo con T4T Normal y T3 Elevada	1	11.5	7.9	80	20	1013	0.08	<2
"T3 Tirotoxicosis"	1	11.9	5.3	76	17	318	0.026	7.0
Eutiroidismo con CT3 Elevada y TBG Baja	1	11.3	6.6	60	15	150	0.013	<2
	1	11.6	6.5	70	16	224	0.019	8.3
<b>CUADRANTE 9</b>								
Hipertiroidismo con T4T y CT3 Elevada	15	16.6 (13.3-23.5)	8.3 (6.0-10.1)	79 (65.96)	18 (16-27)	597 (201-1357)	0.034 (0.015-0.044)	3.8 (1.0-9.5)

Las relaciones T3 / T4T indicativas de la concentración de T3 y T4T en sangre fueron similares en los grupos eutiroides e hipertiroides, no así en el grupo hipotiroideo en que mostraron una amplia variación y fueron significativamente más altos que en los otros dos grupos. (Gráfica No. 4).

Como lo demuestra la Gráfica No. 5 la T4T definió funcionalmente mejor a nuestros pacientes que el PBI, debido a que esta última prueba es alterada por compuestos yodados.

## DISCUSION

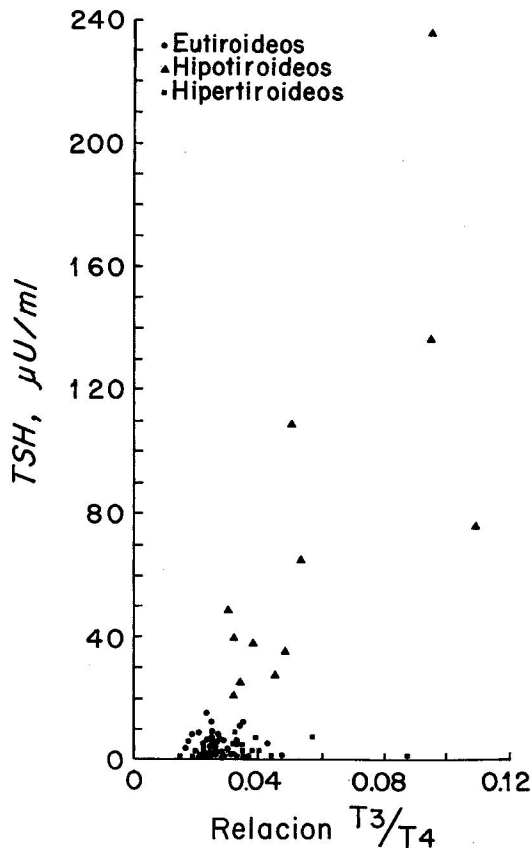
La prueba ideal que determine por sí sola el estado funcional de la glándula tiroidea no se ha encontrado todavía. La T4T y el PBI como pruebas aisladas de laboratorio no son suficientes para evaluar el estado funcional tiroideo en

la totalidad de los pacientes.

En nuestros pacientes la T4T y CT3 constituyeron una combinación adecuada para determinar el estado funcional de la glándula tiroidea en el 81 %.

El advenimiento de métodos para la medición de T3 y de cap TBG en suero, ha hecho posible encontrar pacientes con anomalías en la concentración de esta hormona y proteína transportadora. La medición de T3 en suero contribuye al diagnóstico de los pacientes con enfermedad tiroidea en situaciones muy específicas.

En todo paciente con impresión clínica de hipertiroidismo y valores normales de T4T y PBI, la medición de T3 está indicada para establecer el diagnóstico de "T3 hipertiroidis-



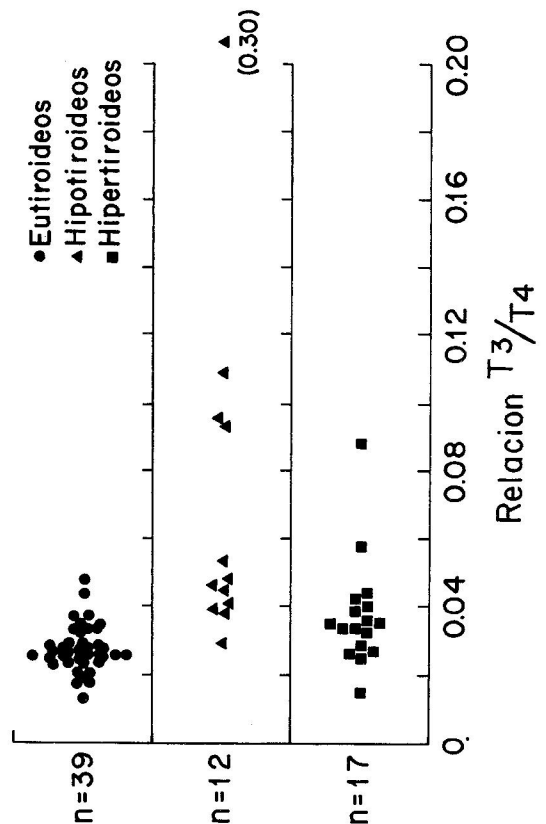
Gráfica No. 3. Correlación de TSH y de la relación  $T_3/T_4$  en suero en los tres grupos de pacientes tratados con  $^{131}I$  por hipertiroidismo. La correlación del grupo hipotiroidio fue 0,70.

mo<sup>5,6,7</sup>. Recientemente algunos investigadores<sup>7,8,16</sup> han descrito pacientes tratados con  $^{131}I$  por enfermedad de graves con valores bajos de T4T pero clínicamente eutiroides debidos a secreción selectiva de T3. En esta situación clínica la medición de la T3 está indicada, como el caso descrito en el cuadrante 6 de la Gráfica No. 1.

La medición de T3 en suero por si sola, no es de valor como prueba de función tiroidea, ya que su amplio rango normal no separa bien los diferentes estados funcionales de la glándula tiroides. (Gráfica No. 2).

En pacientes con sospecha clínica de hipotiroidismo o con valores bajos de T4T está indicada la medición de TSH<sup>14</sup>. En nuestra serie la prueba fué la de más valor para detectar hipotiroidismo, encontrándose elevada en todos los casos.

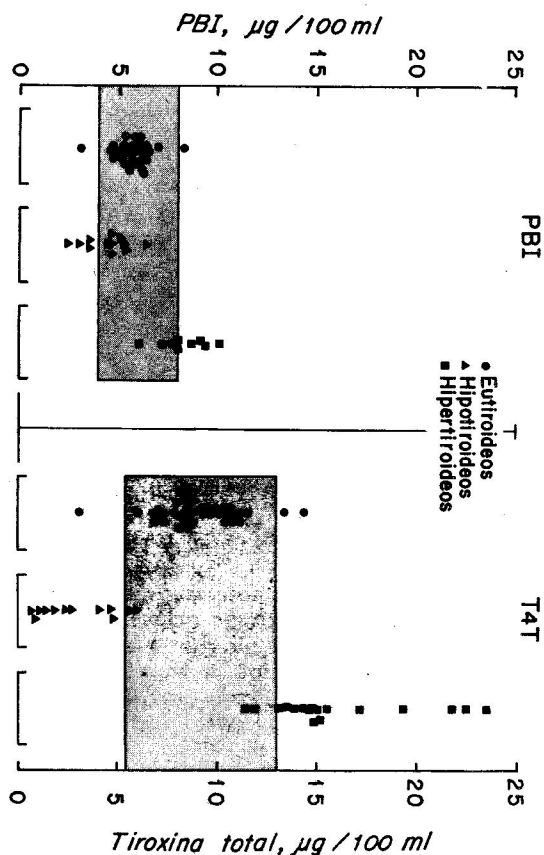
Varios factores pueden conducir a un aumento o disminución de las proteínas transportadoras de la tiroxina (especialmente la TBG) y estas están asociadas con cambios en la concentración de T4T; la combinación de las mediciones de T4T, CT3 y cap TBG demostraron ser de gran utilidad para diagnosticar dichas anomalías.



Gráfica No. 4. Relación de  $T_3/T_4$  en suero de los tres grupos de pacientes tratados con  $^{131}I$  por hipertiroidismo.

## CONCLUSION

1. Las solas mediciones de la T4T, PBI y CT3 no fueron suficientes para clasificar correctamente el estado funcional tiroideo en el 19% de los pacientes tratados con yodo radioactivo ( $^{131}I$ ) por hipertiroidismo.
2. La medición de T3 en suero es la prueba indicada en pacientes con metabolismo elevado y valores normales de T4T y PBI para establecer el diagnóstico de "T3 tirotoxicosis".
3. Las mediciones de T4T, CT3 y cap TBG son de utilidad en el estudio de anomalías de las concentraciones de las proteínas transportadoras.
4. La medición de TSH es la prueba más útil para establecer el diagnóstico temprano de hipotiroidismo en pacientes tratados con  $^{131}I$ .



Gráfica No. 5. Concentraciones T<sub>4</sub> y PBI en suero de los tres grupos de pacientes tratados con <sup>131</sup>I por hipertiroidismo. Los rangos normales de ambas hormonas están indicados por las áreas sombreadas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Beling V. and Einhorn, J.: Incidence of hypothyroidism and recurrences following <sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism. Acta Radiol., 56: 275, 1961.
2. Nofal, M.M., Beierwaltes, W. H. and Patuo, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I<sup>131</sup>. J. A. M. A., 197: 605, 1966.
3. Arango, G., Mayberry, W. E., Hockert, T. J., et al.: Total and free human serum thyroxine in normal and abnormal thyroid states. Mayo Clinic. Proc., 43: 503-516, 1968.
4. Clark, F., and Horn, D. E.: Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of <sup>131</sup>I triiodothyronine. J. Clin. Endocr. 25: 39-45, 1965.
5. Hollander, C. S.: On the nature of the circulating thyroid hormone: Clinical studies of triiodothyronine and thyroxine in serum using gas chromatographic methods. Trans. Assoc. Amer Physicians, 81: 76-91, 1968.
6. Sterling, K., Refetoff, S. and Selemkow, H. A.: T<sub>3</sub> thyrotoxicosis. Thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. J. Am. Med. Assoc., 213: 571-575, 1970.
7. Wahner, H. W. and Gorman, C. A.: Interpretation of serum triiodothyronine levels measured by the Sterling technic. N. Eng. J. Méd., 284: 225-230, 1971.
8. Sterling, K., Brenner, M. A., Newman, E. S., Odell, E. D., Bellabarba, D.: The significance of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism. J. Clin. Endocr., 33: 729-731, 1971.
9. Acland, J. D.: J. Clin Path., 11: 165, 1958.
10. Wahner, W. W., Gaitan, J. E. and Escallon, H.: El tratamiento del hipertiroidismo con bocio nodular y enfermedad de graves con yodo radioactivo. Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, 6 - 125, 30, Dic 1968.
11. Nakatima, H., Kuramochi, M., Horiguchi T., Kubo S., A New and Simple method for the determination of thyroxine in serum. J. Clin. Endocrinol. Metab., 26: 99, 1966.
12. Gimlet, T. M. D.: The use of Sephadex column chromatography in the assessment of thyroid status. J. Clin. Path., 20: 170, 1967.
13. Roberts, R. C. and Nikolai, T. F.: Determination of thyroxine-binding globulin: A simplified procedure utilizing dextran-coated charcoal. Clin. Chem., 15: 1132-1140, 1969.
14. Mayberry, W. E., Gharib, H., Bilstad, J. M., et al.: Radioimmunoassay for human thyroid function. Ann. Intern. Med., 74: 471, 1971.
15. Gharib, H., Ryan, R. J., Mayberry, W. E., et al.: Radioimmunoassay for triiodothyronine (T<sub>3</sub>). I. Affinity and specificity of the antibody for T<sub>3</sub>. J. Clin. Endocr. 33: 509-516, 1971.

La Beneficencia del Valle del Cauca contribuye a la publicación de Acta Médica del Valle en su esfuerzo por mejorar la atención médica de la región.