Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 46 • No. 2
Copyright © 2009 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

TRABAJO ORIGINAL

Evaluación del Tratamiento de pacientes con enfermedad de Graves Basedow y su relación con indicadores de necesidades básicas insatisfechas.

Medical treatment evaluation in patients with Graves Basedow disease in relation to indicators of unsatisfied basic needs.

Ladenheim S., Filipponi A., Canonaco E.
Unidad de Endocrinología H.I.G.A. Pte. Perón.

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue, evaluar el cumplimiento del tratamiento médico de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow y la evolución de la misma (remisión o recidiva) en relación a indicadores de necesidades básicas insatisfechas (NBI).

Se practicó la revisión retrospectiva de 156 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow, los cuales tuvieron un seguimiento entre 3 y 36 años ($\bar{x}$: 9.6 años), evaluándose en cada caso los diferentes tratamientos de inicio instituidos (metimazol-MMI-, yodo radiactivo o cirugía).

De los pacientes que iniciaron y continuaron el tratamiento médico con metimazol (n=140), se revisó el cumplimiento y la eficacia del mismo, relacionándolo con los indicadores de privación (NBI).

De los 156 pacientes estudiados, (137 mujeres Y 19 hombres), con una edad $\bar{x}$: 42.3 años, el tratamiento de inicio fue: con metimazol en 144, con radio yodo en 6 y con cirugía en 6 pacientes.

De los 144 casos que comenzaron el tratamiento con MMI, 140 lo continuaron; de los cuales el 42,86% (n=60), presentaron indicadores de necesidades básicas insatisfechas mientras que el 57.14% (n=80) no presentaron indicadores de NBI.

De los 140 pacientes que continuaron el tratamiento médico, el 24,28% (n=34), presentaron remisión de la enfermedad.

El 90% de los casos que presentaron algún indicador/es de NBI no cumplieron con el tratamiento vs. el 17.5% de los pacientes NO NBI.

La enfermedad remitió con tratamiento con metimazol en el 3.3% de los casos con NBI y en el 40% de los casos NO NBI.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, creemos que podría ser de utilidad, evaluar en los casos

Dirección Postal: Anatole France 773 Avellaneda (1870), Provincia de Buenos Aires. Tel.: 4204-1021/29.
Correspondencia a: sladenheim@hotmail.com
Palabras clave: Enfermedad de Graves Basedow; tratamiento; NBI.
Key Words: Graves Basedow disease; treatment; unsatisfied basic needs.

de pacientes con enfermedad de Graves Basedow la presencia de indicadores de privación, antes de instituir el tratamiento antitiroideo apropiado.

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 03-10, 2009

Abstract

The objective of the present paper was to evaluate the compliance of medical treatment in patients with Graves Basedow disease diagnosis and the disease evolution (remission or relapse) in relation to indicators of unsatisfied basic needs.

A retrospective review of 156 patients with Graves Basedow diagnosis was performed. They were followed up between 3 and 36 years ($\bar{x}$: 9.6 years), in each case, evaluating the different initial treatments implemented (methimazole-MMI, radioactive iodine or surgery).

In those patients who started and followed medical treatment with methimazole (n= 140), compliance and efficacy were reviewed in relation to deprivation indicators.

Out of the 156 patients studied (137 women and 19 men), with a mean age of $\bar{x}$: 42.3 years old, the initial treatment was: 144 patients with methimazole, 6 patients with radioiodine and 6 patients submitted to surgery.

Out of the 144 cases who started treatment with MMI, 140 continued with it, of which 42.86% (n=60) showed unsatisfied basic needs indicators whereas 57.14% (n= 80) did not present indicators of unsatisfied basic needs.

Out of the 140 patients who continued the medical treatment, 24.28 (n= 34) showed disease remission.

Concerning the cases that showed some indicators of unsatisfied basic needs, 90% did not comply with the treatment versus 17.5% which did not present unsatisfied basic needs.

The disease showed remission with methimazole treatment in 3.3% of the cases with unsatisfied basic needs and in 40% of the cases which did not present unsatisfied basic needs.

Taking into account the results obtained, we believe that in the cases of patients with Graves Basedow disease, it might be useful to evaluate the presence of deprivation indicators before implementing the appropriate antithyroid treatment.

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 03-10, 2009

Introducción

La enfermedad de Graves Basedow es la causa más común de hipertiroidismo, afectando a las mujeres 5 a 10 veces más que a los hombres.[1]

El cuadro clínico se caracteriza por bocio difuso, tirotoxicosis, oftalmopatía, orbitopatía infiltrativa y en ocasiones por dermopatía infiltrativa y acropaquia.[2]

Aún no es posible hacer un tratamiento de los factores fisiopatológicos básicos de la enfermedad de Graves. Los tratamientos existentes para las manifestaciones, tanto tirotóxicas como oftálmicas de la enfermedad, son tan sólo paliativos.[3]

La ausencia de consenso general acerca de cuál es la terapia ideal para esta enfermedad radica en el hecho que ningún tratamiento lo es.[4]

Las opciones terapéuticas para la enfermedad de Graves incluyen: drogas antitiroideas, radioyodo y cirugía, pero ninguna de ellas asegura el eutiroidismo permanente.[5-6]. La enfermedad de Graves en su evolución natural deriva hacia el hipotiroidismo en lapsos variables. Sisson y col. expresan su inquietud de tratar de retrasar su producción tanto tiempo como sea posible.[7]

En un estudio randomizado comparando los diferentes tratamientos disponibles se demostró que todos ellos fueron efectivos en forma similar como tratamiento inicial, aunque el porcentaje de recidiva fue mayor en los pacientes que recibieron drogas antitiroideas (40%) comparados con los pacientes que recibieron radio yodo (21%) y aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente (5-25%).[8]

Los tratamientos no destructivos de la tiroides (drogas antitiroideas), siguen siendo la modalidad terapéutica de elección en la mayoría de los países, excepto en Norte América.

A fines de los 80 y comienzos de los 90 se efectuaron encuestas sobre el tratamiento de la enfermedad de Graves en Europa, Japón, EE.UU. y otros países americanos, entre ellos Brasil y Argentina. Estas encuestas mostraron diferencias entre la postura de EE.UU. y los demás países. En EE.UU. el objetivo era la "curación" del hipertiroidismo, eligiendo el radioyodo como primer tratamiento más de los dos tercios de los encuestados e indicando actividades generalmente fijas y altas del trazador. Por el contrario, en los demás países indicaban el radioyodo como primer tratamiento alrededor de un tercio de los encuestados (más bajo todavía en Japón) [9-10]. En Argentina el objetivo era restaurar el eutiroidismo seleccionándose como primer tratamiento el uso de antitiroideos en el 66% de los encuestados, mientras que el 30% elegía radioyodo. Actualmente el uso del radioyodo se ha extendido, entre otras razones, por ser el más económico [11] y por evitar la aparición del abandono del tratamiento, con el agregado que tanto en Europa como en nuestro medio se están extendiendo los grupos que utilizan "dosis ablativas" de radioyodo. [12-14]

La optimización del tratamiento se relaciona con el objetivo de hallar las vías para minimizar las recaídas de esta enfermedad. El poder predecir la recidiva de un paciente dado, permitirá indicar desde el inicio o tempranamente un tratamiento radical y evitar así la recidiva.[15]

Diferentes estudios apuntaron a determinar factores que puedan predecir la evolución de la enfermedad. Los parámetros referidos como significativamente más frecuentes en las poblaciones que remiten vs. aquellas que recidivan luego del tratamiento médico fueron: edad mayor de 40 años, hipertiroidismo leve, determinado HLA en una población dada, la normalización de la prueba de TRH/TSH y del test de supresión, la presencia de bocio menor de 40 gramos o la disminución del mismo con el tratamiento, la ausencia del antecedente de tabaquismo y la negativización del anticuerpo al receptor de TSH (TRAb).[16-19]

En nuestra experiencia cotidiana observamos bajo porcentaje de acatamiento al tratamiento médico con antitiroideos (metimazol) en pacientes con enfermedad de Graves coincidiendo con factores socioeconómicos y la posterior evolución de la enfermedad. Por tal motivo, realizamos una revisión retrospectiva para analizar si estos factores pudieran influir en la remisión de la misma.

El objetivo de este trabajo fue analizar en forma retrospectiva el cumplimiento del tratamiento médico de pacientes con enfermedad de Graves Basedow y la evolución de la misma (remisión o recidiva) en relación a indicadores de necesidades básicas insatisfechas (NBI).

Material y métodos

Se realizó la revisión retrospectiva de 156 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow que consultaron entre marzo de 1999 y marzo de 2007 en la Unidad de Endocrinología del Hospital Interzonal General de Agudos Pte. Perón. El seguimiento de estos pacientes fue entre 3 y 36 años ($\bar{x}$:9.6). La enfermedad de Graves fue definida con la presencia clínica y bioquímica de hipertiroidismo (niveles bajos de TSH, T3 y T4 elevadas, junto con bocio difuso, títulos altos de anticuerpos antitiroperoxidasa y/o antitiroglobulina y la presencia de oftalmopatía).[16-20]

Se evaluaron los diferentes tratamientos de inicio instituidos, los cuales fueron: metimazol (MMI), radioyodo o cirugía.

De los pacientes que iniciaron y continuaron el tratamiento médico con metimazol (n=140) durante 12 a 52 meses ($\bar{x}$:25,64 meses), se evaluó el cumplimiento o incumplimiento del mismo, en base a los siguientes indicadores: 1º- concurrencia a la consulta al menos 5 veces al año durante los primeros 12 meses de tratamiento. 2º- realización de los estudios solicitados en la fecha convenida. 3º- toma de la medicación indicada (MMI) sin interrupciones y durante el tiempo estipulado.

La dosis de inicio indicada fue de 30 a 40 mg por día de MMI y la de mantenimiento de 5 a 15 mg por día.[5]

Para realizar la evaluación del nivel socioeconómico de los pacientes, se interrogó a los mis-

mos sobre los indicadores de necesidades básicas insatisfechas (NBI). La medición de la pobreza es una valoración exclusivamente monetaria, lo cual puede acarrear dos problemas. En primer lugar, puede estar sesgada por el incentivo a subdeclarar ingresos y en segundo lugar, deja de lado otros aspectos muy relevantes que hacen a la calidad de vida de la población. Por ello, para tener una visión complementaria, se utilizó el índice de necesidades básicas insatisfechas y no el de la línea de pobreza.[21]

Los indicadores de privación (NBI) son:

1º- Hacinamiento: hogares que tuvieran más de 3 personas por cuarto.

2º- Vivienda de tipo inconveniente: pieza de inquilinato, vivienda precaria, lo que excluye casa, departamento y rancho.

3º- Condiciones sanitarias insuficientes: hogares que no tuvieran ningún tipo de retrete.

4º- Asistencia escolar: hogares que tuvieran algún niño en edad escolar (6 a 12 años) que no asistiera a la escuela.

5º- Baja capacidad de subsistencia: hogares que tuvieran cuatro o más personas por miembro ocupado y, además, cuyo jefe no haya completado tercer grado de escolaridad primaria.

Se considera, que los hogares con necesidades básicas insatisfechas (NBI), son aquellos que presentan al menos uno de los indicadores de privación precedentemente detallados.[21-23]

Se relacionó el cumplimiento o incumplimiento del tratamiento médico (MMI) de los 140 pacientes que iniciaron y continuaron el mismo, con la presencia, en ellos, de indicadores de necesidades básicas insatisfechas (NBI) y la posterior evolución de la enfermedad (remisión o recidiva).

El tiempo de seguimiento luego de la suspensión del tratamiento médico para evaluar la evolución de la enfermedad, fue de 1,4 a 36 años ($\bar{x}$: 7,1).

El test estadístico utilizado fue: test de chi cuadrado para k muestras. Se consideró estadísticamente significativa una $p<0,05$.

Resultados

De los 156 pacientes con enfermedad de Graves Basedow evaluados, 137 fueron mujeres y 19 hombres, con un rango etario entre 17 y 72 años ($\bar{x}$: 42.3 años). En ellos el tratamiento de inicio fue con metimazol en 144 (92.3%), radioyodo en 6 (3,85%) y quirúrgico en 6 (3,85%). Los 6 pacientes que recibieron radioyodo como tratamiento inicial, se debió a que 2 de ellos presentaron leucopenia, 1 fue por situación socioeconómica y 3 casos por edad avanzada (criterios definidos por el Servicio de Medicina Nuclear). Los 6 pacientes que fueron sometidos a cirugía, se debió a la presencia de bocio difuso más nódulo; de los cuales 2 fueron carcinomas papilíferos de tiroides. De los 144 pacientes que iniciaron el tratamiento con MMI, 4 debieron suspenderlo, 2 por presentar leucopenia y 2 por reacción alérgica severa.

De los 140 pacientes restantes que iniciaron y continuaron el tratamiento con metimazol, interrogándolos obtuvimos que el 42,86% (n=60) presentaron indicadores de necesidades básicas insatisfechas (pacientes NBI) y el 57,14% (n=80), no los presentaron (pacientes NO NBI).

De estos 140 casos, no cumplieron con el tratamiento, el 48.57% (n=68) vs. el 51,43% (n=72) que cumplieron con el mismo. Gráfico 1.

Respecto del cumplimiento o incumplimiento del tratamiento y su relación con los pacientes que presentaron o no indicadores de necesidades bá-

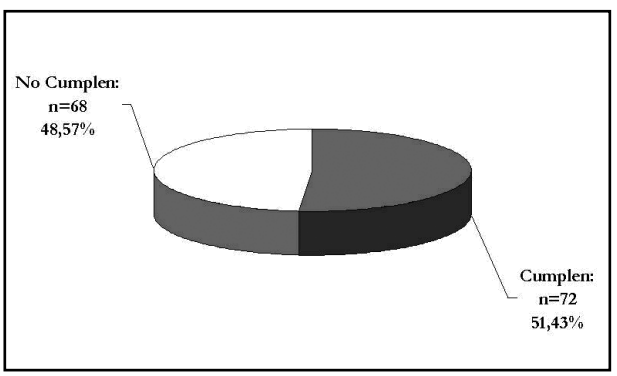


Gráfico 1. Cumplimiento e incumplimiento del tratamiento médico de la totalidad de los pacientes (n = 140).

sicas insatisfechas, obtuvimos que no cumplieron el tratamiento el 90% (n=54) de los pacientes con NBI vs. el 17.5% (n=14) de los pacientes NO NBI; encontrando en estos resultados una diferencia estadísticamente significativa (p<0.005). Gráfico 2.

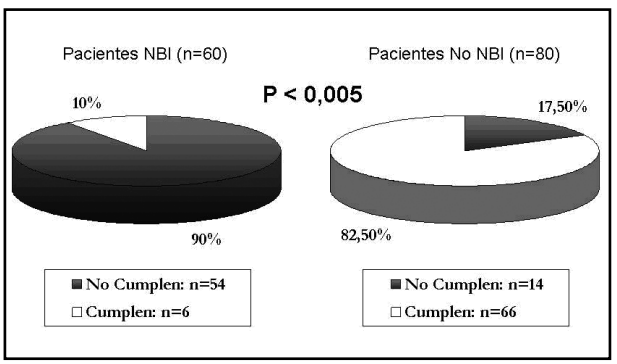


Gráfico 2. Relación entre cumplimiento o incumplimiento del tratamiento médico de los pacientes en comparación con la presencia en los mismos indicadores de necesidades básicas insatisfechas.

De los 140 pacientes, presentaron remisión de la enfermedad, el 24.28% (n=34) y recidivaron el 75,72% (n=106). Gráfico 3.

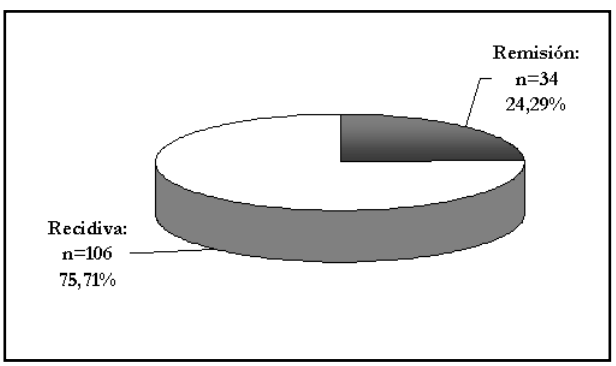


Gráfico 3. Relación entre remisión y recidiva de la totalidad de los pacientes (n=140)

A los pacientes que recidivaron (n=106), se les indicó como tratamiento posterior radioyodo a 103 (97,3%); cirugía a 2 (1,8%), por presentar bocio difuso más nódulo y tratamiento médico con metimazol a 1 paciente (0,9%), por cursar gesta.

Relacionando el cumplimiento o incumplimiento del tratamiento médico y la evolución de la enfermedad (remisión o recidiva), obtuvimos que de los pacientes que cumplieron, el 41,66% (n=30) presentaron remisión vs. los que no cumplieron, en los que la remisión fue del 5.88% (n=4); encontrando una diferencia estadísticamente significativa (p< 0,005). Gráfico 4.

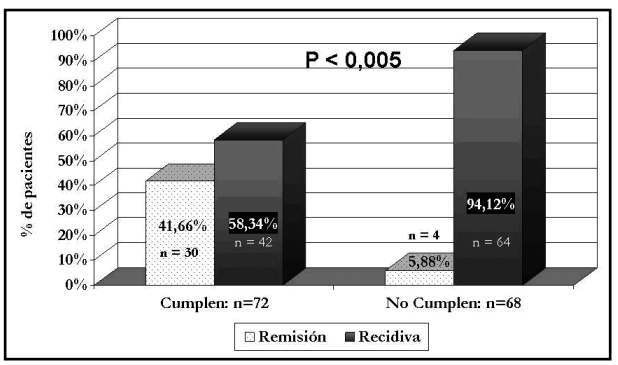


Gráfico 4. Relación entre remisión y recidiva de la enfermedad en comparación con el cumplimiento o incumplimiento del tratamiento médico.

Cuando comparamos la remisión o recidiva de la enfermedad con pacientes que presentaron o no indicadores de necesidades básicas insatisfechas, obtuvimos que los pacientes con NBI presentaron una remisión del 3.3% (n=2) vs. los casos NO NBI que remitieron en el 40% (n=32); encontrando una diferencia estadísticamente significativa (p=<0.005). Gráfico 5.

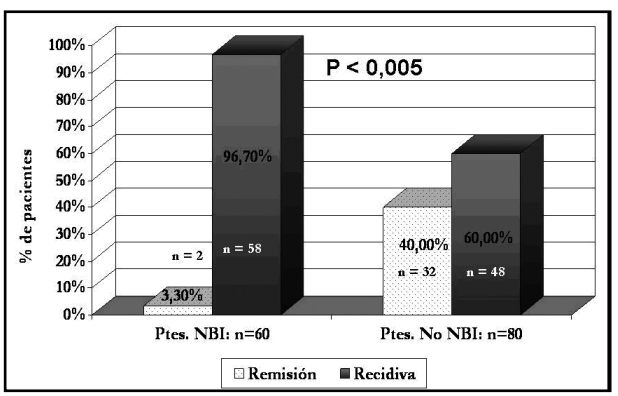


Gráfico 5. Comparación entre remisión o recidiva de pacientes que presentaron o no indicadores de necesidades básicas insatisfechas.

Discusión

La enfermedad de Graves representa entre el 60 al 80% de todos los casos de hipertiroidismo; siendo su triada clásica hipertiroidismo, bocio y exoftalmos. La incidencia anual de hipertiroidismo por enfermedad de Graves es de 0,4-0,5% en mujeres mayores de 20 años.[24-26]

Los medicamentos antitiroideos, el yodo radioactivo y la tiroidectomía continúan siendo los tratamientos utilizados. La tiroidectomía está indicada en pacientes con bocio severo y/o presencia de nódulo tiroideo de patología no definida.[27]

Las drogas antitiroideas, tionamidas específicamente (propiltiouracilo y metimazol), son comúnmente usados como terapia inicial e interfieren primariamente con la síntesis de hormona tiroidea.[18]

El uso de drogas antitiroideas, varía como tratamiento inicial acorde a la localización geográfica; ellas son mayormente utilizadas en Europa y Asia, mientras que el radioyodo es usado más frecuentemente como tratamiento inicial de la enfermedad de Graves en Estados Unidos.[28,29]

Como comentamos al inicio, las drogas antitiroideas son efectivas para controlar el hipertiroidismo, pero las tasas de remisión a largo plazo son bajas y varían entre 30% y 50% según los autores.[18]

La optimización del tratamiento se relaciona con el objetivo de hallar las vías para minimizar las recaídas de la enfermedad. Distintas variables fueron referidas en cuanto a la modificación de la evolución, como: tamaño glandular, edad, sexo, altas concentraciones de T4 y T3, anticuerpos al receptor de TSH, entre otras.[16]

En nuestra experiencia diaria, observamos dificultades en la adhesión al tratamiento y posterior evolución de la enfermedad. Entre los factores que influyen en el incumplimiento médico observamos dificultades en la toma de la medicación, concurrencia a la consulta, en el traslado al hospital y en la obtención de turnos para la realización de estudios y para las consultas médicas, hechos que determinan muchas veces el abandono del tratamiento.

Hallamos escasa bibliografía con respecto a este tema. Podemos citar a Leslie De Groot, quien comenta que las dificultades a la adhesión al tratamiento médico podrían ser debidas a su larga duración (meses o años), a la frecuencia de las visitas médicas, a los ocasionales efectos adversos y al bajo porcentaje de remisión permanente.[30]

Cooper D. compara el porcentaje de acatamiento al tratamiento médico con metimazol vs. propiltiouracilo, mostrando que para el primero fue del 83% vs. 53% para propiltiouracilo. Define el acatamiento cuando el 80% de la medicación indicada fue tomada, demostrado por el conteo de las píldoras consumidas.[24]

Actualmente se reconoce que existe una importante relación entre el nivel socioeconómico y la salud. En efecto, las naciones desarrolladas tienen una esperanza de vida que supera en 25 años a las más pobres. Esto evidencia, que la condición socioeconómica es un importante determinante del nivel de salud y que en todas partes del mundo, las personas de estratos más bajos tienen más problemas, en este ámbito, que aquellas pertenecientes a grupos altos.[31]

En relación a la deprivación socioeconómica y patología tiroidea, fue descripta una significativa asociación entre la misma y la presencia de enfermedad crónica.[32] Con respecto a la prevalencia de disfunción tiroidea subclínica; un estudio realizado en ancianos; demostró que el hipertiroidismo subclínico es más común en aquellos pacientes con más bajo nivel socioeconómico, mientras que el hipotiroidismo subclínico es más frecuente en los casos con mejor categorización socioeconómica.[32]

Analizando las diversas variables que fueron referidas en cuanto a la modificación de la evolución de la enfermedad de Graves ante el tratamiento, quisimos investigar si los indicadores de necesidades básicas insatisfechas se relacionaban con dicha situación.

En nuestra revisión observamos una importante relación entre nivel socioeconómico, acatamiento al tratamiento y posterior evolución de la enfermedad de Graves; encontrando una correlación significativa entre el bajo nivel socioeconómico, incumplimiento del tratamiento médico y recidiva de la enfermedad.

Para finalizar concluimos que: de todos los pacientes estudiados, el 24,28%, presentó remisión

de la enfermedad. El 90% de los pacientes que presentaron algún indicador de necesidades básicas insatisfechas, no cumplieron con el tratamiento vs. el 17,5% de los casos sin indicadores de privación. La enfermedad remitió con el tratamiento con metimazol en el 3,3% de los casos con NBI y en el 40% de los casos NO NBI.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, creemos que podría ser útil evaluar, en los pacientes con enfermedad de Graves Basedow, la presencia de indicadores de privación antes de instituir el tratamiento antitiroideo apropiado.

Bibliografía

1. **Tunbridge W.M.G., Evered D.C., Hall R.,y col.** The spectrum of thyroid disease in a community: The whickam survery. Clin. Endocrinol (Oxf.) 7:481-493,1977.
2. **Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. Williams** Tratado de Endocrinología. Ed. Elsevier; España; 1:416, 2006.
3. **Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. Williams** Tratado de Endocrinología. Ed. Elsevier; España; 1:432, 2006.
4. **Singer P.A., Cooper D.S., Levy E. y col.** Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 273:808-812, 1995.
5. **Weetman A.P.** Graves's disease. NEJM 343:1236-1248, 2000.
6. **Cooper D.A.** Hyperthyroidism. Lancet 362:459-468, 2003.
7. **Sisson J.C., Avram A.M., Robello D. , Gross M.D.** Radioyodine treatment of hiperthyroidisim: fixed or calculated doses; intelligent design or science? Eur. J. Nucl. Med. Imaging. 34:1129-1130, 2007.
8. **Törring O., Tallstedt L., Walling G. y col.** Graves hyperthyroidism: Treatment with antithyroid drugs surgery or radioiodine—a prospective randomized study. J. Clin. Endocrinol Metab. 81:2986-2993, 1996.
9. **Degrossi O., Shurman L.**, El manejo del hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves en Argentina. Fed. Argent. de Soc. de Endocr. 1989.
10. **Degrossi O., Shurman L.**, Encuesta del tratamiento de la enfermedad de Graves en Latinoamérica. Rev. Españ. Med. Nucl. 9:111-120, 1990.
11. **Patel N.N., Abraham P., Buscombe J. y Vanderpump M.O.** The cost effectiveness of treatment modalities for thyrotoxicosis in a UK center. Thyroid:593-598, 2006.
12. **Alexander E.K. y Larsen P.R.** High dose 131I therapy for treatment of hyperthyroidism caused by Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87:1073-7, 2002.
13. **Willensen U.F., Knewewitsch P., Kreisig T. y col.** Functional results of radioiodine therapy with 300 Gy absorbed dose in Graves disease. Eur. J. Nucl. Med. 20:1051-5, 1993.
14. **Juri A., Pitoia F., El Tamer E. y col.** Las dosis "ablativas" de radioyodo muestran una alta eficacia y seguridad en el tratamiento del hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves (a), Rev Argent Endocrinol Metab 43: Supl. 76, 2003.
15. **Gauna A.** ¿Puede predecirse la evolución del hipertiroidismo en enfermedad de Graves postratamiento médico? Rev Argent Endocrinol Metab. Vol. 38:78-79, 2001.
16. **Allahbadia A., Daykin J., Holder R.L, y col.** Age and gender predict the outcome of treatment for Graves hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol Metab. 85:1038-1042, 2000.
17. **Schleusener H., Schwander J., Fischer C. y col.** Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves. Acta Endocrinol (Copenh) 120:689-701, 1989.
18. **Cooper D.S.** Drug therapy, antithyroid drugs. Review article. NEJM. 352:905-917, 2005.
19. **Vitti P., Rago T., Chiovato L. y col.** Clinical features of patients with Graves disease under going remissions after antithyroid drug treatment. Thyroid 7:369-375, 1997.
20. **Brent G.A.** Graves's disease. NEJM 358:2594-2605, 2008.
21. **Braun M., Dias Frers L., Kweitel M.** La desigual distribución de los derechos socioeconómicos y la inequitativa solución del gobierno. CIPPEC. 2003. www.cippec.org (consulta mayo 2008).
22. **INDEC**. Censo Nacional de Población Hogares y Viviendas. Serie de estudios Nº2, 2001. www.indec.mecon.gov.ar. (consulta marzo 2008).

23. **Altimir,O., Minujín A., Somigliana H.**, Pobreza en la Argentina: indicadores de necesidades básicas insatisfechas a partir de los datos del Censo Nacional de Población y Vivienda 1980. Serie de estudios INDEC Nº:1 13, 1984.
24. **Cooper D.S.** antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves's disease. An evidence-based approach to therapeutic controversies. J. Clin. Endocrinol Metab. 88(8):3474-3481, 2003.
25. **Vanderpump M.P.J., Tumbridge W.M.G.** The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Volpe R, ed. Autoimmune endocrinopathies. Vol. 15 of Contemporary endocrinology. Totowa, NJ: Humana Press, 141-162, 1999.
26. **Hollowell J.G. y col.** 2002 Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in United States population (1988-1994). National Health and Nutrition Examination Survery (NHANES III). J. Clin. Endocrinol Metab. 87:489-499, 2002
27. **Gonzalez L., Chazenbalk G.** Bases clínicas y moleculares de la enfermedad de Graves. Separata Vol. 15:4 (30), 2007.
28. **Vahadilla B., Williams G.R., Abraham P. y col.** Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survery of UK endocrinologists. Clin. Endocrinol (Oxf.) 68:814-820, 2008.
29. **Wartofsky L., Glinoer D., Salomón B., y col.** Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves's disease in Europe, Japan and United States. Thyroid 1:129-135, 1991.
30. **De Groot, Leslie J.** Diagnosis and treatment of Graves's disease. Chapter 11. Sitio web thyroid disease managers www.thyroidmanagers.org (consulta 5 de mayo del 2007).
31. **Judge K.** Income distribution and life expectancy: A critical appraisal. British Medical Journal 311, 1282-1285, 1995.
32. **Wilson S., Parle J.V., Lesley M. y col.** Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: A community-based cross-sectional survery. J. Clin. Endocrinol Metab. Vol. 91 Nº 12. 4809-4816, 2006.

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 46 • No. 2
Copyright © 2009 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Comunicación de Casos Clínicos

Mielolipomas adrenales bilaterales como hallazgo incidental

Alonso G., Varsavsky M.

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España.

Resumen

Los mielolipomas son tumores benignos raros, no funcionantes, compuestos por tejido adiposo maduro y precursores hematopoyéticos que involucran principalmente a las glándulas adrenales aunque pueden presentarse en localizaciones extraadrenales. Las características clínicas son muy variables, con descripciones de mielolipomas gigantes, bilaterales, asociados a síndromes de hipersecreción hormonal o a sangrado retroperitoneal. Con el incremento de la utilización de técnicas de imagen abdominales en la práctica clínica habitual, se ha observado un aumento de detección de incidentalomas adrenales, entre los cuales pueden encontrarse en raras ocasiones mielolipomas. Se describe el caso de una presentación inusual de mielolipomas adrenales bilaterales asintomáticos como hallazgo incidental en radiografías convencionales de abdomen, junto con un revisión de la literatura referida a estos tumores.

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 11-16, 2009

Abstract

Myelolipomas are rare, non-functioning, benign tumors composed of mature fat tissue and myeloid hematopoietic precursors that involve mainly the adrenal glands and rarely other extra-adrenal tissues. The clinical features are heterogeneous and there are reports of giant and bilateral myelolipomas. Few tumors have been associated with endocrine dysfunction or retroperitoneal bleeding. With the development and wide-spread use of modern imaging techniques, this adrenal entity is sometimes found incidentally during radiology procedures for other reasons. We describe an unusual clinical presentation of asymptomatic bilateral myelolipomas incidentally discovered in abdominal X-Rays.

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 11-16, 2009

Introducción

Los mielolipomas, descriptos por primera vez por Gierke en 1905, son tumores benignos compuestos por tejido adiposo maduro y precursores hematopoyéticos. El término mielolipoma fue acuñado por Oberling en 1929. Se trata de lesiones de baja frecuencia de presentación, de hecho en la literatura se han comunicado unos 250 casos en las últimas dos décadas [1]. En autopsias se han

Dirección postal: Guillermo Alonso Avda. Pulianas, 55 – 2B 18013 – Granada – España tel.: 0034-958023966
Correspondencia: galonso2@yahoo.com.ar
Palabras clave: Mielolipoma. Incidentaloma adrenal. Adrenalectomía.
Key Words: Myelolipoma. Adrenal incidentaloma. Adrenalectomy.

reportado como hallazgo en el 0.08 a 0.2% de los casos. Involucran principalmente a las glándulas adrenales, sin embargo pueden presentarse en otras localizaciones (pelvis, retroperitoneo, estómago, tejido perirrenal). Se suelen presentar con frecuencia similar en ambos sexos, entre la quinta y séptima década de la vida. Se han publicado casos de gran variedad de tamaños y de notable heterogeneidad en sus características clínicas [1].

Caso clínico

Mujer de 67 años de edad que fue remitida al Servicio de Endocrinología para valoración de osteoporosis tras presentar una fractura de cuello femoral derecho ante un traumatismo menor. No tenía antecedentes patológicos de relevancia excepto una hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina 20 mg diarios. En la anamnesis sistemática no presentaba síntomas salvo dolores dorsolumbares crónicos que motivaban la toma de AINEs en forma esporádica. El examen físico fue normal, sin signos clínicos de hiperandrogenismo, hipercortisolismo ni hipertensión arterial. La analítica general no mostraba alteraciones y los resultados de la densitometría ósea mostraron una baja masa ósea compatible con osteoporosis (DEXA, T-score L1-L4 -3.4 DE; cuello femoral -2.7 DE; femoral total -2.3 DE). Se solicitaron radiografías de columna dorsal y lumbar para valoración de deformidades vertebrales, evidenciando la presencia de múltiples fracturas vertebrales de diverso grado de acuerdo a los criterios de Genant. Como hallazgo incidental se observó la presencia de calcificaciones múltiples bilaterales, con predominio izquierdo, localizadas en región pre y laterolumbar (Figuras 1 y 2).

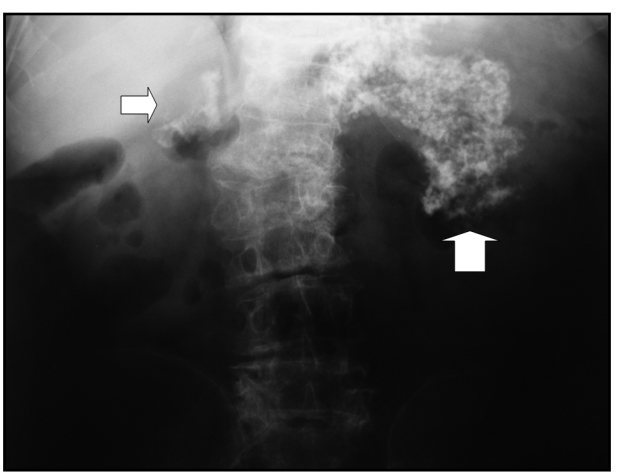


Figura 1. Radiografía anteroposterior de abdomen en la cual se evidencian calcificaciones groseras bilaterales.

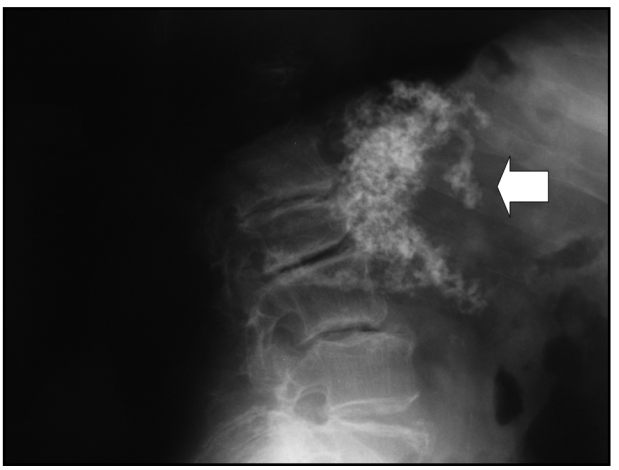


Figura 2. Proyección radiológica lateral en la cual se aprecia la posición posterior de las calcificaciones.

Dado este hallazgo, se solicitó la realización de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal en la cual se describieron dos masas heterogéneas de localización suprarrenal, de 13 por 9 cm del lado izquierdo y 3.5 por 3 cm del lado derecho, con densidad de tejido graso (índice de atenuación -20 HU) con presencia de calcificaciones groseras "en palomitas de maíz" posiblemente secundarias a hemorragias intratumorales previas (Figura 3).

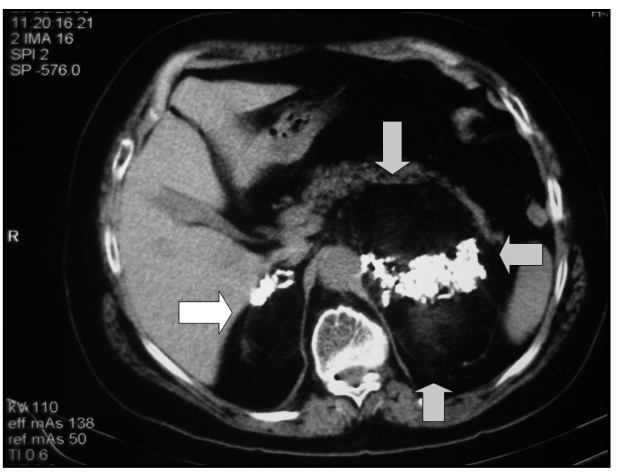


Figura 3. TAC abdominal compatible con mielolipomas bilaterales, el izquierdo de gran tamaño, con calcificaciones intratumorales.

Determinación hormonal	Valor hallado	Rango de referencia
Metanefrinas urinarias totales	345 µg/24 hs	0 –1000 µg/24 hs
Adrenalina urinaria	7,2 µg/24 hs	0 – 18 µg/24 hs
Noradrenalina urinaria	44,3 µg/24 hs	0 – 80 µg/24 hs
Cortisol libre en orina	66 µg/24 hs	0 – 100 µg/24 hs
Test Nugent (1mg dexametasona)	0,8 µg/dl	Menor de 1,8 µg/dl
Aldosterona plasmática	13,6 ng/dl	1 – 16 ng/dl
Actividad de renina plasmática	2,1 ng/ml/hora	1,8 – 4,1 ng/ml/hr
Relación ALP/ARP	6,47	
DHEA-S	1,9 µg/ml	0,2 – 2,1 µg/ml
Testosterona total	0,4 ng/ml	0,1 – 0,8 ng/ml
17 (OH) progesterona	0,9 µg/l	0,2 – 2,0 µg/l

Tabla 1. Resultados de las determinaciones hormonales. ALP: Aldosterona plasmática. ARP: Actividad de renina plasmática. DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona.

Se completó el estudio del caso con determinación de niveles de hormonas adrenales que resultaron dentro de límites normales (Tabla 1). Con el diagnóstico de mielolipomas adrenales bilaterales se planteó a la paciente la posibilidad de tratamiento quirúrgico, basado en el riesgo de eventuales sangrados intratumorales o retroperitoneales de lesiones de gran tamaño con evidencias de sangrados previos. La paciente rehusó el abordaje quirúrgico y se decidió efectuar un seguimiento clínico y radiológico periódico, indicando terapia anabólica ósea con teripatida por osteoporosis severa establecida. Tras 12 meses desde el diagnóstico la paciente permanece asintomática y las lesiones adrenales no han evidenciado crecimiento ni hemorragias intratumorales (Figura 4).

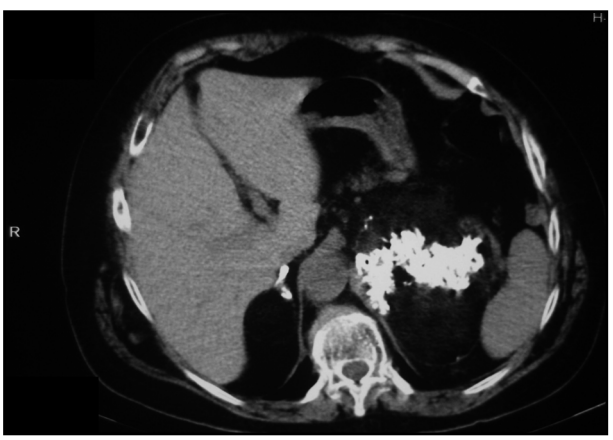


Figura 4. Imagen de TAC abdominal de seguimiento a 12 meses sin evidencias de crecimiento de las lesiones.

Discusión

Los mielolipomas adrenales son tumores benignos de baja incidencia, con un amplio espectro de presentaciones clínicas. Se han documentado en la literatura mielolipomas "gigantes", con lesiones de más de 5 kg y 40 cm de diámetro [(2)]. De forma excepcional se ha descrito la aparición simultánea de mielolipomas adrenales y extraadrenales [(3)]. No se han comunicado casos de degeneración maligna de mielolipomas. Los mielolipomas de localización adrenal son característicamente asintomáticos y no funcionantes aunque pueden presentarse con molestias inespecíficas o en raras ocasiones con una ruptura tumoral aguda con sangrado retroperitoneal. En los casos de tumores de gran tamaño los síntomas comunicados con mayor frecuencia han sido dolor o distensión abdominal, hematuria, constipación, hipertensión renovascular y otras manifestaciones secundarias a la compresión mecánica de órganos adyacentes[(2)]. Aunque estos tumores son no funcionantes, se han descrito

en pacientes afectos de síndrome de Cushing, feocromocitoma, hiperandrogenismo e hiperaldosteronismo primario [4]. En una revisión se recogieron 26 casos de mielolipomas unilaterales y 7 bilaterales asociados a disfunción endocrinológica [5].

Con el desarrollo y generalización de las modernas técnicas de estudio por imagen (TAC, Resonancia Nuclear Magnética [RNM], Ecografía de alta resolución) estas lesiones frecuentemente se detectan en forma incidental durante la realización de exploraciones indicadas por otros motivos [6]. En las imágenes de TAC los mielolipomas se describen como masas encapsuladas de tamaño variable y límites definidos, con valores de atenuación negativos (Unidades Hounsfield) característicos del tejido graso, y ocasionalmente con signos de hemorragia o calcificación intratumoral [6,7]. Según los datos disponibles, se encuentran incidentalomas adrenales en el 0.3-5% de las TAC abdominales, de los cuales un pequeño porcentaje (0.5-2%) resultan ser mielolipomas [8].

Como consecuencia de la baja frecuencia y la ausencia de una etiología aclarada, el conocimiento de la historia natural de los mielolipomas adrenales es limitado. En una de las series más amplias publicadas, Meyer y Behrend describen 12 pacientes intervenidos quirúrgicamente con un seguimiento medio de 6.9 años. No hubo ningún caso de recurrencia del tumor y sólo en un paciente se observó el desarrollo de un mielolipoma en la glándula suprarrenal contralateral [6].

La patogenia de los mielolipomas adrenales no está definida y se han propuesto tres hipótesis [1]. La primera postula que estos tumores son el resultado de la degeneración del tejido adrenal hiperplásico o adenomatoso. Apoya esta hipótesis el hallazgo en ancianos de tejido mieloadiposo en corteza adrenal que por lo demás es de características normales. La segunda sugiere el desarrollo de una metaplasia de células mesenquimales adrenocorticales en estructuras mieloadiposas. Por último, una tercera hipótesis afirma que este tipo de tumores derivan de la hiperplasia de células mieloides ectópicas, desplazadas de forma anómala durante la embriogénesis. A favor de esta teoría está el hallazgo de una translocación específica (3:21)(q25;p11) en algunas lesiones, apoyando el carácter clonal de los elementos mielolipomatosos y la posibilidad de que el tumor se origine de una única célula de estirpe hematopoyética [8].

De acuerdo a la descripción de Manassero y col. [9] estas lesiones pueden presentarse con tres patrones radiológicos: mielolipoma adrenal aislado, mielolipoma con hemorragia intratumoral y lesiones complejas con focos mielolipomatosos dentro de otros tumores adrenales. Aunque constituyen una minoría, en la literatura se han comunicado algunos casos de mielolipomas adrenales bilaterales, tanto simultáneos como asincrónicos, e incluso asociados a cuadros endocrinológicos como hiperaldosteronismo primario e hiperplasia adrenal congénita [10].

El diagnóstico diferencial incluye otras lesiones tumorales con características radiológicas similares, tales como teratomas, lipomas y liposarcomas retroperitoneales, angiomielolipoma renal, adenomas, carcinomas y metástasis adrenales. Una consideración especial merece el diagnóstico diferencial con los tumores hematopoyéticos extramedulares, cuyos criterios diagnósticos fueron enunciados por Fowler y col. [11]. De acuerdo a éstos las lesiones deben considerarse como tumores hematopoyéticos extramedulares en caso de ser extraadrenales, múltiples y acompañados de esplenomegalia, anemia severa y trastornos mieloproliferativos. En aquellos casos en los cuales se considere la posibilidad de otras etiologías estaría indicada la realización de una punción con aguja fina guiada por TAC con examen histopatológico de la biopsia. Sin embargo, la punción posee en estos casos un bajo rendimiento diagnóstico y no está exenta de riesgos (Ej. ruptura y sangrado de la lesión) motivos por los que es poco frecuente su realización. Cuando un diagnóstico correcto es posible mediante las técnicas de imagen, no sería necesaria la evaluación de la función endocrinológica adrenal, ya que los mielolipomas son típicamente no funcionantes. Sin embargo, se han comunicado casos de coexistencia de adenomas adrenales funcionantes, por lo que en muchos centros se efectúan determinaciones hormonales en todos los casos.

De acuerdo a los consensos actuales la mayoría de los autores recomiendan el tratamiento quirúrgico de las lesiones adrenales incidentalmente descubiertas ("incidentalomas") que sean funcionantes, mayores de 4-6 cm o con características radiológicas de sospecha de malignidad [12,13]. En este contexto, los mielolipomas podrían ser excluidos de las recomendaciones basadas en el tamaño tumoral ya que la mayoría, siendo lesiones benignas y endocrinológicamente inactivas, tienen un tamaño superior a 6 cm de acuerdo a las series publicadas.

Por lo tanto, el manejo debe establecerse en forma individualizada, teniendo en cuenta variables como el tamaño y localización de la lesión, el grado de certeza diagnóstica por las técnicas de imagen, la compresión de estructuras anatómicas vecinas, la presencia de síntomas y el riesgo quirúrgico del paciente. Algunos autores recomiendan en caso de lesiones pequeñas y asintomáticas una actitud expectante, con seguimiento periódico clínico y con técnicas de imagen (TAC). Los tumores asociados a síntomas o que experimentan crecimiento durante el seguimiento son candidatos a la exéresis quirúrgica. La técnica de elección en la mayoría de los casos es el abordaje por vía endoscópica, que en la actualidad constituye el método de elección para lesiones adrenales benignas, con excepción de tumores de gran tamaño o complicados. La adrenalectomía parcial ha sido desarrollada para preservar la función corticosuprarrenal y evitar la necesidad de terapia de reemplazo hormonal de por vida en los casos de tumores adrenales bilaterales benignos, aunque no es aplicable en caso de sospecha de carcinoma adrenal primario o metástasis. Tanto en pacientes intervenidos como en aquellos en seguimiento es necesaria la vigilancia de la glándula adrenal contralateral para detectar el eventual desarrollo de tumores metasincrónicos.

En caso expuesto representa una forma de presentación clínica poco frecuente de mielolipomas asintomáticos descubiertos en forma incidental por la presencia de calcificaciones evidenciadas en radiografías convencionales de columna lumbar. El gran tamaño de las lesiones y posibilidad de nuevos sangrados intratumorales pusieron en consideración el abordaje quirúrgico en este caso, sin embargo se optó finalmente por un seguimiento expectante, poniendo en relieve el hecho de que cada caso debe tener un manejo individualizado.

Bibliografía

1. **Mathews K. Sasson A. Cohen S. Pathologic Quiz Case**. A Woman With Abdominal Fullness. Arch Pathol Lab Med. 128;703-4, 2004
2. **Yildiz L, Akpolat I, Erzurumlu K, Aydin O, Kandemir B**. Giant adrenal myelolipoma: Case report and review of the literature. Pathology International. 50: 502–504, 2000
3. **Zieker D, Königsrainer I, Miller S, Vogel U, Sotlar K, Steurer W, Königsrainer A. Lehmann TG.** Simultaneous adrenal and extra-adrenal myelolipoma – an uncommon incident: case report and review of the literature. World Journal of Surgical Oncology. 6:72:1-5, 2008
4. **J Seung II, K Sun-Ouck, WK Taek, DK Dong, P Kwangsung, BR Soo**. Bilateral Adrenal Myelolipoma Associated With Hyperaldosteronism: Report of a Case and Review of the Literature. Urology. 70:1223.e11–1223.e13, 2007
5. **Hisamatsu H, Sakai H, Tsuda S, Shigematsu K, Kanetake H.** Combined adrenal adenoma and myelolipoma in a patient with Cushing's syndrome: case report and review of the literature. Int J Urol.11:416–418, 2004
6. **Meyer A. Behrend M.** Presentation and therapy of myelolipoma. Int J Urol. 12:239–243, 2005
7. **Kenney PJ, Wagner BJ, Rao P, Heffess CS**. Myelolipoma: CT and pathologic features. Radiology. 208: 87–95, 1998
8. **Chang KC, Chen PI, Huang ZH, Lin YM, Kuo PL**. Adrenal myelolipoma with translocation (3;21) (q25;p11). Cancer Genet Cytogenet. 134:77–80, 2002
9. **Manassero F, Pomara G, Rappa F, Cuttano MG, Crisci A, Selli C.**. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. Int J Urol.11:326–8, 2004
10. **Sakaki M, Izaki H, Fukumori T, Taue R, Kishimoto T, Kanayama HO**. Bilateral adrenal mye-

lolipoma associated with adrenogenital Syndrome. Int J Urol. 13:801–802, 2006
11. **Fowler MR,Williams RB,Alba JM**. Extraadrenal mielolipomas compared with extramedullary hematopoietic tumors: A case of presacral myelolipoma. Am J Surg Pathol. 6:363–374, 1982
12. **Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR**. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 25:309-40, 2004
13. **Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS**. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 138:424-9, 2003

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 46 • No. 2
Copyright © 2009 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

TRABAJO ORIGINAL

Resistencia a Hormonas Tiroideas (RHT). Descripción de una nueva mutación.

Resistance to Thyroid Hormones (RTH). Description of a new mutation

Rojkind A, Pezzutti D*, Viale F*, Rivolta C**, Olcese C**, Targovnik H**, Gauna A*.*

***División Endocrinología, Hospital Ramos Mejía.**
****Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.**

Resumen

Introducción: La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es un desorden genético de transmisión dominante poco frecuente, caracterizado por una respuesta reducida de los tejidos blanco a las hormonas tiroideas. RHT está ligada al gen del receptor beta de hormona tiroidea (TRβ). El síndrome se identifica por niveles persistentemente elevados de T4 y T3 totales y libres en presencia de TSH no suprimida. **Materiales y Métodos**: Paciente femenina de 62 años de edad con antecedente de hemitiroidectomía a los 22 años por bocio. Clínicamente, la mujer se encontraba eutiroidea y hemodinámicamente estable. En los exámenes complementarios se constató la presencia de nódulo tiroideo, con estudio citológico benigno y en el laboratorio hormonas tiroideas totales y libres elevadas con TSH no suprimida. La impresión diagnóstica fue RHT, siendo el principal diagnóstico diferencial el tirotropinoma. Se realizó perfil tiroideo completo en el caso índice y en dos familiares de primer grado. Se dosaron gonadotropinas y prolactina, y se realizó RMN de hipófisis en el caso índice. Se estudiaron mutaciones del gen TRβ en ADN genómico en la paciente y en uno de sus familiares. **Resultados**: Avalando la impresión diagnóstica, tanto el caso índice como los dos familiares mostraron un perfil tiroideo compatible con RHT. El estudio genético identificó una nueva mutación en el exón 10: c.1339C>A que resulta en una sustitución p.P447T. La misma fue observada tanto en el caso índice como en el familiar estudiado. **Conclusión**: La historia de esta paciente con RHT, al igual que otros casos descriptos en la bibliografía, remarcan la importancia de un diagnóstico adecuado y temprano de esta patología poco frecuente para evitar conductas terapéuticas iatrogénicas y con consecuencias relevantes en la vida de estos pacientes. Paralelamente, se describe una nueva mutación genética en esta familia.

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 17-24, 2009

Dirección postal: Melián 3260 1º B, Ciudad de Buenos Aires. Tel.: 4541-1332/ 15 6521-7531
Correspondencia: anarojkind@yahoo.com.ar
Palabras clave: resistencia a hormonas tiroideas, mutación del receptor de hormona tiroidea, tirotoxicosis, bocio, TSH inapropiada
Key Words: resistance to thyroid hormones, mutation of thyroid hormone receptor, thyrotoxicosis, goiter, inappropriate TSH

Abstract

Introduction: Resistance to thyroid hormones (RTH) is an unusual autosomal dominant inherited disorder characterized by a reduced target organ responsiveness to thyroid hormones. RTH is linked to the gene encoding the thyroid receptor β (TR β). This syndrome is characterized by persistent high levels of total and free T4 and T3 while TSH is not inhibited. **Materials and Methods**: 62 years old female who underwent a partial thyroidectomy because of goiter forty years ago. Clinically, she seemed to be an euthyroid patient and her hemodynamic status was normal. The exams revealed the existence of a benign thyroid nodule, high levels of total and free thyroid hormones and normal values of TSH. Our diagnostic impression was RTH, though differential diagnosis with thyrotropin secreting pituitary adenoma was mandatory. Complete assays of thyroid hormones were performed in the patient and in two first degree relatives. Basal LH, FSH and prolactin were assayed in the patient; and a magnetic resonance imaging of her pituitary gland was obtained. Finally we performed genetic testing in patient's DNA and a relative's DNA to demonstrate gene defect. **Results:** According to our diagnostic impression, not only the patient's laboratory was compatible with RTH, but so was the laboratory of the two relatives. DNA mutation analisys demonstrated a new mutation in exon 10: c.1339C>A responsible for the substitution p.P447T. This mutation was found in DNA of the patient and DNA of her relative. **Conclusion:** This patient with RTH, as well as other reported cases, reminds us about the importance of a certain and early diagnosis of this rare disorder in order to avoid iatrogenic treatments. A new mutation is described in this family.

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 17-24, 2009

Introducción

La resistencia a hormonas tiroideas es un desorden genético con un modo de transmisión dominante que afecta a 1 de cada 40000 nacidos vivos aproximadamente [1] y es caracterizado por una respuesta reducida de los tejidos blanco a las hormonas tiroideas. El defecto molecular subyacente es casi invariablemente una mutación en uno de los alelos que codifican para el receptor beta de dichas hormonas (TRβ). Las mutaciones se localizan en el extremo carboxilo terminal, involucrando el dominio de unión al ligando o el sitio bisagra del receptor [2]. Estas moléculas de TRβ mutadas exhiben afinidad reducida por T3 o interacción anormal con alguno de los cofactores relacionados con la acción de hormonas tiroideas [3]. Además el receptor mutado interfiere con la acción del TRβ normal ocupando elementos respondedores a hormonas tiroideas en el ADN o evitando la homodimerización de los TRβ normales, fenómeno denominado "efecto dominante negativo". Es por eso, que la herencia es en la mayoría de los casos autosómica dominante cuando se trata de una mutación y en muy pocos casos autosómica recesiva cuando se trata de deleción en el gen TRβ [4].

Clásicamente, se ha clasificado este síndrome en resistencia generalizada a hormonas tiroideas, resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas y resistencia de tejidos periféricos a hormonas tiroideas. El conocimiento de las bases moleculares de este trastorno le han quitado relevancia a esta división, ya que las tres categorías pueden compartir la misma mutación, y hoy se sabe que la resistencia o sensibilidad de cada tejido a las hormonas tiroideas depende de la expresión de los distintos subtipos de receptores α y β, y de la acción de varios cofactores. Sin embargo, aún en la actualidad, la ausencia o presencia de tirotoxicosis (observado en la forma generalizada e hipofisaria respectivamente) sigue siendo una guía útil para orientar el tratamiento [5].

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la mayoría de los sujetos están metabólicamente estables a expensas de un nivel elevado de hormonas tiroideas. Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes es la presencia de bocio como consecuen-

cia de los niveles elevados o la mayor bioactividad de TSH [6]. El bocio es habitualmente difuso, pero puede presentar con frecuencia un crecimiento asimétrico o nodular luego de una resección quirúrgica parcial [5]. Otra manifestación clínica habitual es la taquicardia sinusal, consecuencia de la acción del exceso de hormonas tiroideas sobre el tejido cardíaco, que se sabe, expresa predominantemente TRα1 [7].

El perfil tiroideo de laboratorio condición necesaria para realizar el diagnóstico-, es el hallazgo de valores elevados de T4 libre acompañados de TSH no suprimida. Los niveles de T3 y T3 reversa suelen también encontrarse elevados y la relación T3: T4 está conservada, a diferencia de lo que ocurre en la tirotoxicosis autoinmune. Acorde con la existencia de bocio, los valores de tiroglobulina pueden estar elevados, reflejando la acción de TSH sobre el tejido tiroideo. La medición de GLAE (globulina ligadora de andrógenos y estrógenos), ferritina, CPK, colesterol, osteocalcina y FAL en forma basal o luego del aporte de niveles supra-fisiológicos de T3 aportan datos sobre el impacto en los tejidos de las hormonas tiroideas, aunque su sensibilidad y especificidad no es muy alta [8].

Un aspecto de fundamental importancia ante la sospecha de RHT, es el diagnóstico diferencial de otras causas de hipertiroxinemia: aumento de la/s proteína/s de transporte de hormonas tiroideas, tirotrofinoma, anticuerpos a hormonas tiroideas.

El hallazgo del mismo patrón de laboratorio en familiares del caso índice es prácticamente confirmatorio de resistencia a hormonas tiroideas y el estudio genético revela el trastorno molecular subyacente, debiendo tenerse en cuenta que la descripción de mutaciones nuevas es altamente frecuente en esta patología [9].

Materiales y métodos

Paciente femenina de 62 años, oriunda de área no endémica para bocio, que fue internada en el Sector de Clínica Médica de nuestro hospital en el año 2006 por neumonía bacteriana. Evolucionó en forma adecuada durante la internación. Sus antecedentes personales incluían una hemitiroidectomía derecha por bocio a los 22 años de edad, hipertensión arterial y obesidad. La paciente no realizaba tratamiento con levotiroxina ni conocía su status tiroideo. En relación a los antecedentes familiares, la hermana era portadora de bocio y tres hermanos habían fallecido debido a infarto agudo de miocardio. Hacia el final de la internación, una vez compensada de su infección respiratoria, la paciente se encontraba afebril, hemodinámicamente estable, incluyendo una frecuencia cardíaca dentro de parámetros normales, piel eutérmica normohidratada, sin impronta lingual. Impresionaba clínicamente eutiroidea. Se palpaba en cuello resto tiroideo en topografía de lóbulo izquierdo que se confirmó mediante ecografía que informó un tamaño de dicho lóbulo tiroideo de 55 x 29 x 19 mm, aumentado y heterogéneo, con un nódulo sólido ligeramente ecogénico de 28 x 21 mm, y ausencia de lóbulo derecho e istmo. El nódulo era centellográficamente integrado al resto del parénquima. La PAAF del nódulo se informó como bocio coloide. El perfil tiroideo de laboratorio reveló: TSH: 1.4 uUI/ml; T4: 16,4 ug/dl; T4l: 2,7 ng/dl. La captación de radioiodo fue del 3% a la hora y del 16% a las 24 h. Se interpretó el cuadro como hipertiroxinemia, siendo la primera impresión diagnóstica: resistencia a hormonas tiroideas, dado que la T4 libre también estaba elevada y la paciente se hallaba clínicamente eutiroidea. Se planteó como diagnóstico diferencial un tumor hipofisario productor de TSH.

Se realizaron a la paciente nuevos dosajes de TSH, T4 y T3 totales y libres, como así también FSH, LH, prolactina, prueba de estímulo de TSH post TRH y RMN de hipófisis. Todos los dosajes hormonales se realizaron por quimioluminiscencia IMMULITE. Los resultados se compararon con el rango de referencia del método para adultos: TSH: 0,6 a 4,0 uUI/ mL; T4: 5,0 a 11,5 ug/dL; T3: 85 a 175 ng/dL; T4 libre: 0,9 a 2,0 ng/dL; T3 libre: 1,9 a 4,1 pg/mL; prolactina: 3,0 a 20,0 ng/mL; LH en mujeres posmenopáusicas: 40 a 104 mUI/mL; FSH en mujeres posmenopáusicas: 34 a 96 mUI/mL. La prueba de estímulo de TSH post TRH consistió en el dosaje TSH basal y 20, 30 y 90 minutos postaplicación de 200 mcg de TRH endovenoso.

En dos familiares de primer grado que accedieron al estudio, uno de sus hijos y una hermana portadora de bocio, se evaluó TSH, T4 total y libre y T3. El estudio genético del caso índice y de sus dos familiares se realizó a través de ADN genómico de sangre periférica. Se amplificaron por PCR los exones 9 y 10 del gen TRbeta (correspondiendo al dominio de unión al ligando), incluyendo las regiones intrónicas flanqueantes. Se secuenciaron los fragmentos obtenidos por el método basado en terminadores de cadena, con Taq polimerasa utilizando los *primers* específicos *forward and reverse* de TRbeta.

Resultados

La repetición del perfil hormonal completo confirmó la presencia de hipertiroxinemia con hormonas libres aumentadas, descartando así una alteración en la globulina transportadora de hormonas tiroideas. (tabla I).

En relación con el principal diagnóstico diferencial planteado, el tirotrofinoma, la prueba de estímulo de TSH con TRH fue normal. (tabla II). El estudio del eje hipófiso gonadal reveló valores de FSH y LH inadecuadamente bajos para la edad de la paciente con prolactina normal. (tabla III). La

Tabla I: Perfil hormonal hipófiso- tiroideo completo del caso índice

TSH	T4	T4L	T3	T3L	R: T3/T4
2,24 uUI/ml	19,3 ug/dl	2,9 ng/dl	207 ng/dl	3,5 pg/ml	10,7 ng/ug

Tabla II: Prueba de TSH post TRH realizada en el caso índice

Basal	20 minutos	30 minutos	90 minutos
1,8 uUI/ml	11,2 uUI/ml	11,9 uUI/ml	9,7 uUI/ml

Tabla III: Perfil hormonal hipófiso-gonadal del caso índice.

FSH	LH	Estradiol	Prolactina
34 mUI/ml	12,5 mUI/ml	< 30pg/ml	22 ng/ml

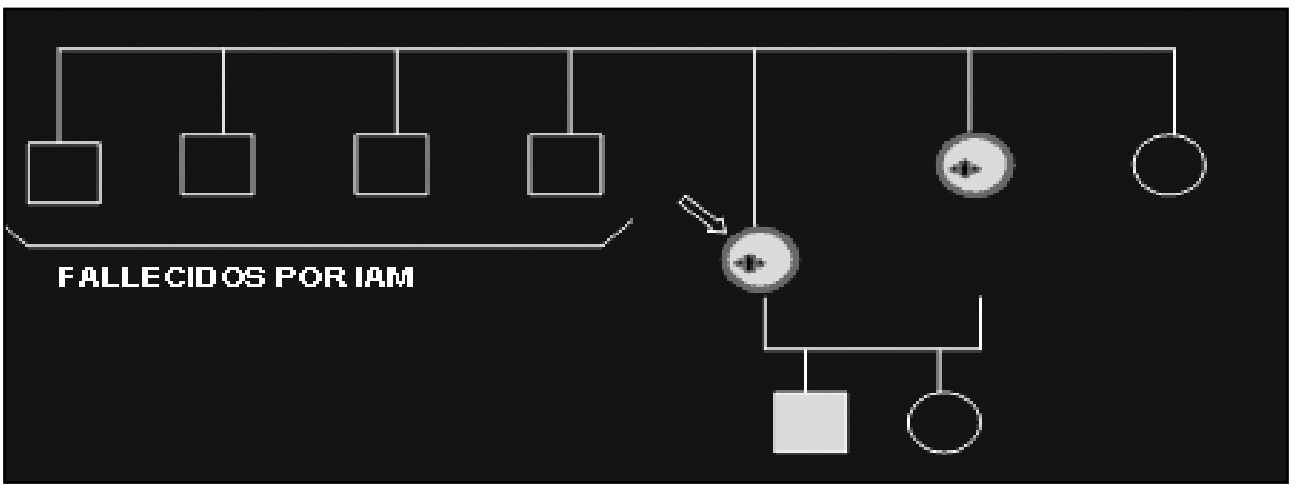
Tabla IV: Perfil hormonal hipófiso-tiroideo de los dos familiares estudiados del caso índice

	TSH uU/ml	T4 ug/dl	T4l ng/dl	T3 ng/dl
Hijo	1,8	18,2	3,2	224
Hermana	0,7	15,3		195

resonancia magnética de zona hipofisaria resultó compatible con silla turca vacía.

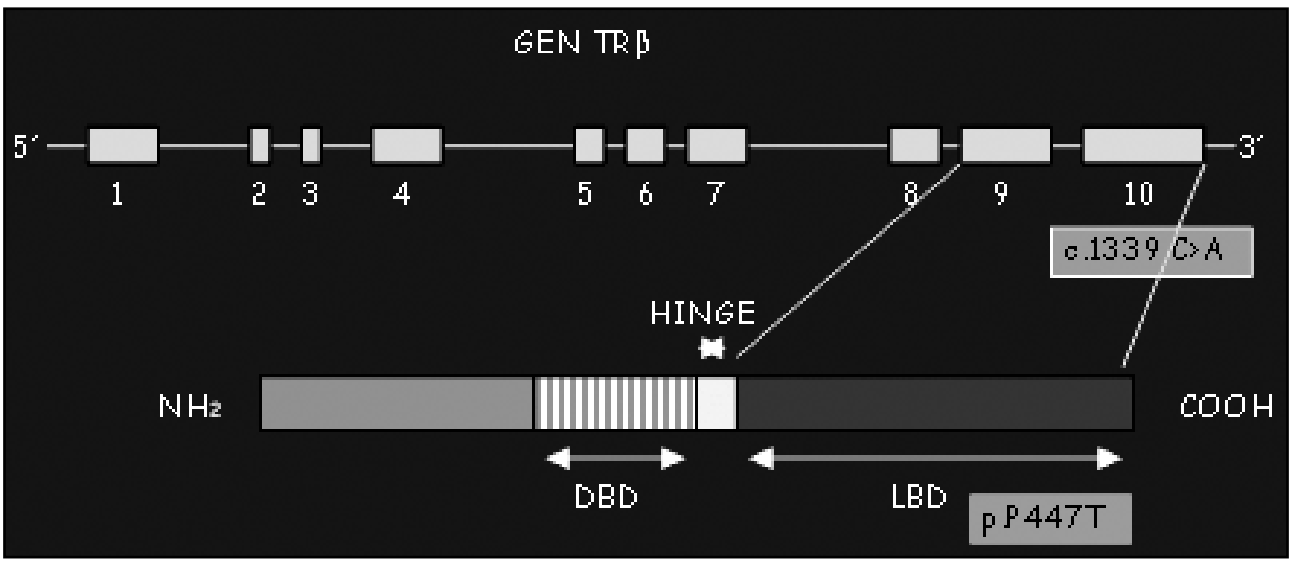
El perfil tiroideo de ambos familiares fue semejante al del caso índice y confirmó el diagnóstico. (tabla IV). Mediante el estudio genético se identificó una nueva mutación en el exón 10: c.1339C>A que resultó en una sustitución p.P447T, en los dos sujetos estudiados. (gráficos 1 y 2).

Gráfico 1: Familiograma.



Se señala con una flecha el caso índice. Se identifica con color celeste a los integrantes de la familia estudiados, todos ellos portadores del laboratorio compatible con RHT. La marca externa en color rojo indica la presencia de bocio. El símbolo en forma de cruz señala la confirmación por estudio genético.

Gráfico 2: Mutación hallada en el estudio genético en el caso índice y la hermana



Mutación en el exón 10: c.1339C>A que resulta en una sustitución p.P447T y afecta el sitio de unión al ligando del receptor TRβ

Discusión

El caso descripto revela varios de los aspectos importantes del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, como así también del diagnóstico diferencial ante la presencia de una TSH inadecuada para los valores de hormonas tiroideas. El diagnóstico de este síndrome requiere de la sospecha de los médicos tratantes ante la posibilidad de una entidad poco frecuente, cuya omisión puede llevar a elecciones terapéuticas erradas, como demuestra este caso.

La elevación del "pool" total de hormonas tiroideas puede ser debida a trastornos en las proteínas transportadoras, ya sea por alteraciones congénitas o adquiridas de las mismas y el dosaje de hormonas libres permite diferenciar esta situación. La presencia de hormona tiroidea libre elevada y TSH inadecuadamente normal o alta puede deberse a la presencia de un tirotropinoma. Estos tumores son generalmente macroadenomas y pueden presentar síntomas de masa ocupante encefálica; habitualmente se identifican claramente con una resonancia magnética de hipófisis. Además, hay datos en la clínica que orientan hacia uno u otro diagnóstico. Los pacientes portadores de un tumor hipofisario suelen presentarse clínicamente hipertiroideos a diferencia de la resistencia a hormonas tiroideas en la cual los sujetos son generalmente eutiroideos. Otro estudio que aporta al diagnóstico diferencial es la respuesta de TSH al TRH, que se describe como normal o exagerada en la resistencia y plana para el caso de los tirotropinomas [10]. El aumento desproporcionado de subunidad α de TSH es típico del adenoma hipofisario productor de tirotropina y el *gold standard* para su diagnóstico.[11]. En los pacientes con patología autoinmune, se debe descartar también la presencia de anticuerpos que interfieran en la medición de hormonas tiroideas [12].

Es de destacar que esta paciente fue sometida a una intervención quirúrgica de su bocio, que podría haberse evitado de conocerse el diagnóstico etiológico y como está descripto, el mismo recidivó en forma nodular. Es remarcable en esta paciente la ausencia de taquicardia sinusal, manifestación muy habitual en el síndrome de RHT, debido a la expresión predominante de receptores TRα1 en tejido cardíaco [7]. Merece destacarse el antecedente familiar de tres hermanos menores de 60 años fallecidos por infarto agudo de miocardio.

El perfil hormonal del caso índice y sus familiares fue típico de una resistencia a hormonas tiroideas, al igual que la prueba dinámica de TSH post TRH efectuada en la paciente.

Como elementos llamativos debemos mencionar el hallazgo de una silla turca vacía en la RMN de hipófisis, coincidente con un valor de gonadotropinas inadecuado para la edad de la paciente. No existen reportes de asociación entre silla turca vacía y resistencia a hormonas tiroideas [5], por lo menos en nuestro conocimiento, por lo que lo interpretamos como un trastorno primario que puede ser atribuible a que la paciente es obesa e hipertensa [13].

Con respecto al estudio genético, referimos una mutación no descripta previamente. La transversión de citosina por adenina en posición 1339 en el exón 10 genera la sustitución de prolina por treonina en posición 447, involucrando el sitio de unión al ligando del receptor. Estos hallazgos son acordes con lo descripto en la bibligrafía. La gran mayoría de las mutaciones halladas en más de 300 familias estudiadas, son sustituciones de un aminoácido por otro, siendo mucho menos común las inserciones o deleciones. Las mutaciones se distribuyen en tres clusters ricos en dinucléotidos CpG (citosina fosfo guanina), llamados "sitios calientes", ubicados en las regiones del gen TRβ que codifican para el dominio de unión al ligando y una porción de la región bisagra del receptor [14]. Si se numeran los aminoácidos desde el extremo aminoterminal de la molécula TRβ (de acuerdo a lo establecido en el First International Workshop sobre RHT) [15] el cluster número uno abarca desde el aminoácido 429 hasta el 460, es

decir que la mutación que describimos en este trabajo se ubica en el exón 10 cluster 1. Su hallazgo tanto en el caso índice como en la hermana nos permitió la confirmación etiológica del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas en esta familia.

Está pendiente a consecuencia de distintos problemas de orden familiar, tanto el análisis de la mutación en el hijo de la paciente como el estudio del resto de la familia. Finalmente queremos destacar que el diagnóstico de esta patología en el caso índice y sus familiares, permitirá a los médicos tratantes interpretar hallazgos en el laboratorio y la clínica que de otra forma podrían dar lugar a tratamientos innecesarios y para el caso de los familiares más jóvenes acceder a consejo genético, con seguimiento estrecho de neonatos y niños.

Bibliografía

1. **La Franchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA.** Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. J Pediatr 2003; 143: 296–301
2. **Weiss RE, Weinberg M & Refetoff S.** Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene: Analysis of 15 families. The Journal of Clinical Investigation 1993; 91: 2408–2415.
3. **Yoh SM, Chatterjee VKK & Privalsky ML.** Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptor and transcriptional corepressor. Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.) 1997; 11: 470–480.
4. **Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ et al.** Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-ß gene. JThe Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992; 74: 49–55.
5. **Thyroid hormone resistance.** Tolulope O Olateju1 and Mark P J Vanderpump, Ann Clin Biochem 2006; 43: 431–440.
6. **Persani L, Asteria C, Tonacchera M et al.** Evidence for secretion of thyrotropin with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994; 78: 1034–1039.
7. **Johansson C, Go¨the S, Forrest D, Vennstro¨m B, Thore´n P.** Cardiovascular phenotype and temperature control in mice lacking thyroid hormone receptor b or both a1 and b. Am J Physiol 1999;276: H2006–12.
8. **Sadow P, Reutrakul S, Weiss RE, Refetoff S.** Resistance to thyroid hormone in the absence of mutations in the thyroid hormone receptor genes. Curr Opin Endocrinol Diab 2000; 7: 253–9.
9. **Refetoff S, Dumitrescu AM** Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;21(2):277-305
10. **Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P.** The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. Ballieres Clin Endocrinol Metab 1994; 8: 267–83.
11. **Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G.** Glycoprotein hormone asubunit in pituitary adenomas. Trends Endocrinol Metab 1992; 3: 41–5.
12. **John R, Henley R, and Shankland D. 1990.** Concentrations of free Thyroxin and free Triiodothyronine in serum of patients with Thyroxin- and Triiodothyronine-binding autoantibodies. Clin Chem. 36:470-3
13. **Sastre J, Herranz de la Morena L, Megía A, López Guzman A, Gómez-Pan A, Pallardo Sánchez LF.** Silla turca vacía primaria: evaluación clínica, radiológica y hormonal. Rev Clin Esp 1992;191:481-484.
14. **Samuel Refetoff, M.D,** Chapter 16D Resistance to Thyroid Hormone, Thyroid Disease Manager, www.thyroidmanager.org, September 2004.
15. **Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK, Chin WW, DeGroot LJ, Jameson JL, Nakamu-**

ra H, Refetoff S, Usala SJ, Weintraub BD. 1993 Nomenclature of thyroid hormone receptor ß-gene mutations in resistance to thyroid hormone: Consensus statement from the first workshop on thyroid hormone resistance, July 10-11, 1993, Cambridge, United Kingdom. J Clin Endocrinol Metab. 78:990-993.

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 46 • No. 2
Copyright © 2009 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Publicación de Endocrinólogos Argentinos en Revistas Extranjeras

Correction of Cortisol Overreplacement Ameliorates Morbidities in Patients with Hypopituitarism: A pilot study

Karina Danilowicz1, Oscar Domingo Bruno1, Marcos Manavela1, Reynaldo Manuel Gomez1, 2 and Ariel Barkan3

Publicado con la autorización de Springer Science y Business Media. Pituitary (2008) 11:279-285

1Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina, 2 Diagnóstico Médico SRL, Buenos Aires, Argentina, and 3 Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, , University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States.

Abstract

Context: Hyporituitarism in adults is known to be associated with deleterious effects on body composition, lipid profile and quality of life (QoL). This was attributed to GH deficiency. The potential role of glucocorticoid overreplacement had never been investigated.

Objective: To investigate whether reduction in glucocorticoid replacement dose to more physiological one could ameliorate the "AO-GHD"-attributed symptomatology in patients with hypopituitarism.

Design: Eleven patients with panhypopituitarism taking 20-30 mg/day of hydrocortisone, but on no GH replacement were switched to 10 to 15 mg of hydrocortisone daily. Both basally and 6-12 months later, their body mass index, body composition by dual-energy x-ray absorptiometry, lipid profile, and the score of quality of life, QOL-AGHDA were measured.

Results: Within 6-12 months of lower hydrocortisone dose, subjects lost an average of 7.1 kg of total body fat and 4.1 kg of abdominal fat. No changes were seen in lean body mass, bone mineral content and HOMA-IR Plasma total cholesterol and triglyceride concentrations decreased significantly (<0.05) and the QoL improved (p=0.018).

Conclusions: Our pilot study suggests that decreasing the glucocorticoid replacement dose to ~ 15 mg/day is beneficial in terms of patients' body composition, lipid profile and quality of life.

Correspondencia: Karina Danilowicz, MD Division of Endocrinology Hospital de Clínicas Av. Córdoba 2351, 5° piso 1120, Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina Tel: 00541159508828 Fax: 00541159508828
Dirección Postal: kdanilowicz@hotmail.com
Palabras clave: hipopituitarismo, reemplazo de cortisol, deficiencia de hormona de crecimiento.
Key Words: hypopituitarism, cortisol replacement, growth hormone deficiency
Disclosure informations: All authors have nothing to declare.

Introduction

Pituitary diseases or their treatment are often followed by the development of hypopituitarism. Early studies have shown that patients with hypopituitarism, despite an apparently full replacement with glucocorticoids, thyroxine and sex steroids, still had a multitude of somatic and psychological symptoms and signs (1). This was attributed to the unsubstituted GH deficiency (GHD) and the constellation of abnormal body composition (increased adiposity and decreased lean mass), hyperlipidemia, and decreased quality of life was called an Adult-Onset GHD Syndrome (AO-GHD). Administration of GH to this population led to the amelioration of some of the AO-GHD components (2), strengthening the potential role of GHD in their pathogenesis.

Traditionally, glucocorticoid replacement consisted of daily administration of 25-35 mg of hydrocortisone or its equivalents (3, 4). Indeed, many studies asserting the existence of AO-GHD used similar glucocorticoid replacement dosages (5-7). However, it had been shown that the actual cortisol secretion rates in healthy humans are substantially lower than what was previously thought (8). Thus, the replacement glucocorticoid regimens used in the past were, in fact, supraphysiological and led to a mild iatrogenic Cushing's syndrome, the clinical manifestations of which are very similar to the AO-GHD.

The purpose of this pilot study was to investigate whether reduction in glucocorticoid replacement to more physiological doses could ameliorate metabolic and psychological morbidities in patients with hypopituitarism.

Subjects

This was a pilot study conducted in an open label, placebo-uncontrolled design, since the limited number of eligible participants in a single centre did not allow for a double-blind, placebo controlled design. Eleven patients with panhypopituitarism (3 men, 8 women, 50 + 14 years old, mean + SD) took part in the study. They were selected from the total population of hypopituitary subjects attending our endocrine clinic on the basis of receiving more than 20 mg/day of hydrocortisone. Six patients had a history of nonfunctioning pituitary tumors and 3 had a history of acromegaly. These patients underwent 1 or more pituitary surgeries and all had standard external radiotherapy 2 - 18 years prior to the study. One patient had a history of Sheehan's syndrome and one had pituitary cyst/abscess. All had ACTH deficiency as shown by morning plasma cortisol < 5 μg/L and low ACTH concentrations and plasma cortisol response to insulin hypoglycemia or 250 μg iv Cortrosyn test to < 20 μg/dl. All had TSH deficiency as evidenced by subnormal free T4 concentrations in the presence of low TSH. All had gonadotropin deficiency with low testosterone/low LH/FSH levels in men, amenorrhea with low gonadotropins in premenopausal women, and inappropriately low gonadotropins in postmenopausal women. One patient had central DI and required DDAVP. Baseline characteristics of the 11 patients are shown in Table 1.

GH deficiency was documented in all subjects by plasma IGF-1 concentrations that were below age/gender adjusted normal limits (34.0±6.8ng/ml, range non-detectable to 59ng/ml). Three patients also underwent insulin hypoglycemia, and their maximal plasma GH concentrations were below 3 μg/L.

Patients with history of acromegaly had GH deficiency documented by low IGF1 for at least a year prior to the study.

Prior to the study, all patients received replacement therapy with L-thyroxine 0.075-0.15 mg/day, testosterone enanthate in men 250 mg IM every 2 weeks or estrogen/progesterone in premenopausal women (started after the documentation of low IGF-1 levels), and DDAVP as needed in 1 subject. Glucocorticoid replacement was given as hydrocortisone 15-20 mg in the morning, 5-10 mg in the afternoon. The total daily dose was 20-30 mg/day. They never received GH replacement therapy.

Table 1. Baseline characteristics of the 11 patients

Patients	Sex	Age	Etiology of hypopituitarism	Number of deficits	Change in hydrocortisone dose
1	F	42	Sheehan syndrome	5	30 to 15 mg
2	F	41	Surgery and radiotherapy for nonfunctioning adenoma	4	20 to 15 mg
3	M	77	Surgery for nonfunctioning adenoma	4	30 to 10 mg
4	M	45	Surgeries (3) and radiotherapy for nonfunctioning adenoma	4	30 to 15 mg
5	F	41	Surgeries (2) and radiotherapy for acromegaly	4	30 to 10 mg
6	F	67	Surgeries (3) and radiotherapy for nonfunctioning adenoma	4	30 to 15 mg
7	F	65	Surgeries (2) for pituitary cyst and abscess	4	20 to 10 mg
8	F	54	Surgeries (2) and radiotherapy for acromegaly	4	30 to 15 mg
9	F	38	Surgeries (2) and radiotherapy for nonfunctioning adenoma	5	30 to 15 mg
10	F	43	Surgeries (3) and radiotherapy for nonfunctioning adenoma	4	20 to 15 mg
11	F	33	Surgeries (2) and radiotherapy for acromegaly	4	20 to 10 mg

Protocol

The study was approved by the Institutional Review Board and conducted after written consent by the subjects was obtained.

At baseline, patients' weight and height were recorded, morning (fasting) level of serum lipids, plasma glucose and insulin were measured, and a 24h urine collection for free cortisol (on the customary hydrocortisone replacement) was submitted.

Dual energy x-ray absorptiometry was conducted to calculate total regional fat mass, lean body mass and bone mineral content. A Spanish version of QoL-AGHDA questionnaire (9) was utilized to assess the subjects' quality of life. Control values for QoL-AGHDA were obtained in 23 healthy Argentinian subjects (10 men, 13 women, 23 -64 years of age). The mean + 2 SD in this group was 5.5 + 3.4.

The subjects were then instructed to decrease their hydrocortisone replacement dose to 10-15 mg/day (5-10 mg in the morning and 5 mg in the afternoon).They were told that this adjustment was done based on contemporary data regarding cortisol requirements and asked to contact the investigators in case of worsened health. The possibility of potential beneficial effects upon body composition and QoL was not discussed. The subjects were seen in the clinic at 3 month intervals. Eight subjects were followed for a year, and three were followed for 6 months. At the end of the protocol the studies conducted at baseline were repeated (DEXA scan was not done in one subject).

Assays

Urinary free cortisol was measured by RIA (Immunotech, Beckman, USA). Insulin was measured by chemiluminescent assay (Immulite, DPC, Diagnostic Product Corporation, USA). Plasma glucose and serum lipids were measured according to standard methods (Biosystems, Spain). Serum low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated. HOMA-IR was calculated as [insulin mIU/ml x glucose (mg/dl)]/22.5 x 18.

Statistical Analysis

Data were analyzed by paired Student's t-test. P values < 0.05 were regarded as statistically significant. Data are shown as mean + standard error of the mean, M + SE.

Results

The baseline and final (6 or 12 months) data are summarized in Table 2.

At baseline, 8 of 10 subjects had UFC above the upper limit of the normal range (90 µg/24h). In 5 subjects UFC was elevated 1.5 – 2.5 fold above the upper normal limit (141 to 259 µg/24h). The decrease in cortisol replacement dose led to the normalization of UFC in all subjects, with the values ranging between 20 and 75% of the upper limit of the normal range.

A decrease in the hydrocortisone replacement was not accompanied by any symptoms or signs of adrenocortical failure. No subject reported fatigue, weakness, tiredness, low energy, or orthostatic lightheadedness. The blood pressure remained normal in 9/11. Two persisted with mild hypertension (baseline systolic BP 120±14.8 mmHg and diastolic BP 72.7±6.5; final systolic BP 113.6±11.2 and diastolic BP 70.9±11.4).

Within 6-12 months of initiation of lower hydrocortisone replacement dose, 10/11 subjects lost 1 to 9 kg of weight (Fig. 1).

This was accompanied by the loss of an average of 7.1 kg of total body fat and of 4.1 kg of abdominal fat (Fig. 1) in the 10 patients with complete sets of DEXA studies. The amount of lean body mass remained stable. No changes were observed in bone mineral content either in the hip or in the lumbar spine.

No changes were seen in plasma glucose and insulin concentrations and, consequently, in HOMA-IR.

Plasma total cholesterol and triglyceride concentrations decreased on the average by 27 mg/dl and 100 mg/dl respectively (Fig. 2) but there were no statistically significant changes in LDL

cholesterol or HDL cholesterol. The Quality of Life (QoL) as measured by QoL-AGDHA improved significantly overall (p=0.018) (Fig. 3). Most importantly, in the four out of six patients whose basal scores were above mean + 2 SD of the control population (the most severely affected ones) AGDHA scores decreased substantially and fell into the normal range in two of them.

Discussion

We show here that a decrease in the daily dose of hydrocortisone replacement in patients with hypopituitarism ameliorates their body composition, unfavorable lipid profile and improves their quality of life.

Table 2. The baseline and final (6 or 12 months) data of the studied patients

	Baseline	Final	P
UFC, µg/24h (n=10)	126 ± 19.8	46 ± 6.8	0.004
BMI, kg/m2	31.5 ± 1.1	29.4 ± 1	< 0.001
Weight, kg (n=11)	82.7 ± 3.6	77.6 ± 4	< 0.001
Total body fat, kg (n=10)	36.8 ± 2.4	29.7 ± 2.4	< 0.01
Abdominal fat, kg (n=10)	20.7 ± 1.5	16.6 ± 1.5	<0.01
Bone mineral content (g/cm2) (n=10)	1.141 ± 0.027	1.143 ± 0.031	0.8
Hip (n=10)	1.038 ± 0.119	1.035 ± 0.120	0.9
Spine (n=10)	0.898 ± 0.151	1.014 ± 0.116	0.3
Lean body mass, kg (n=10)	41.3 ± 1.5	42.4 ± 2	0.09
Fasting Insulin, mIU/ml (n=11)	11.1 ± 3	11 ± 2.9	0.9
Fasting Glucose, mg/dl (n=11)	76 ± 3.4	77.6 ± 3.5	0.7
HOMA index (n=11)	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1
Cholesterol mg/dl (n=11)	237.1 ± 15.7	210.8 ± 15.8	0.002
LDL cholesterol mg/dl (n=11)	150.9 ± 16.9	138 ± 15.2	0.1
HDL cholesterol mg/dl (n=11)	52.6 ± 3.8	42.5 ± 4.7	0.08
Triglycerides mg/dl (n=11)	215.4 ± 31.2	151.5 ± 35.8	0.009
AGHDA Score (n=11)	10.2 ± 1.3	8 ± 1.2	0.018

All values M + SE

Patients with panhypopituitarism often exhibit unfavorable symptoms and signs despite being replaced by all other missing hormones. Since GH was the only unreplaced hormone in these patients, these abnormalities had been frequently ascribed to GH deficiency. They include abnormal body composition with increased adiposity, thin skin, osteopenia, hyperlipidemia, insulin resistance and diminished quality of life [10, 11]. Some manifestations, such as the amount of body fat [12],

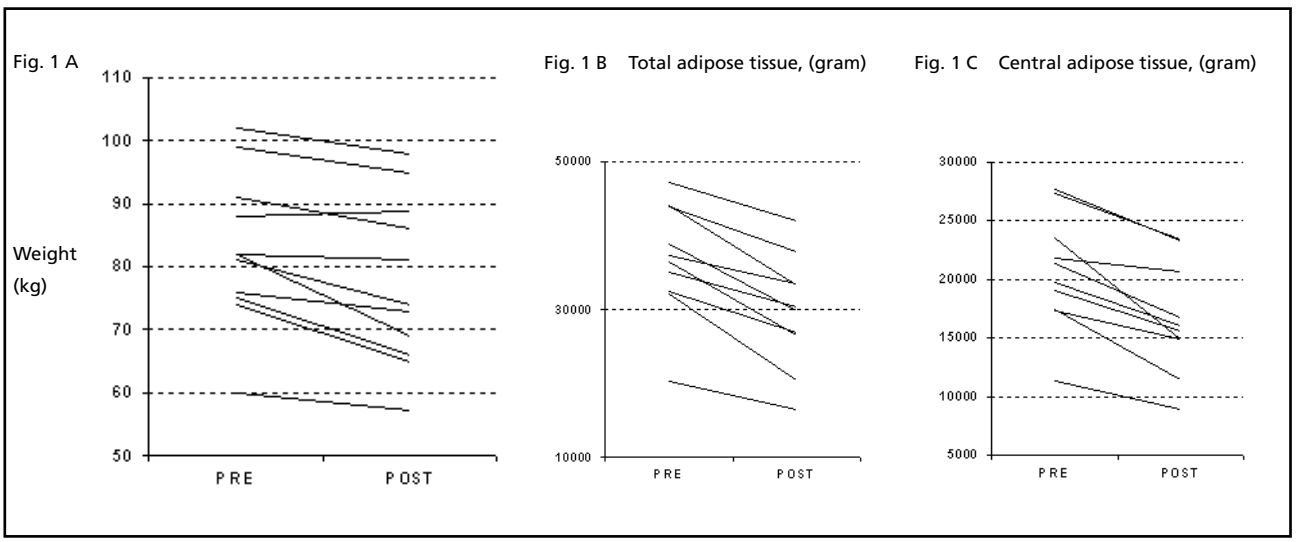


Fig. 1. Body weight, total and central adipose tissue before (pre) and after (post) decrease in hydrocortisone dose.

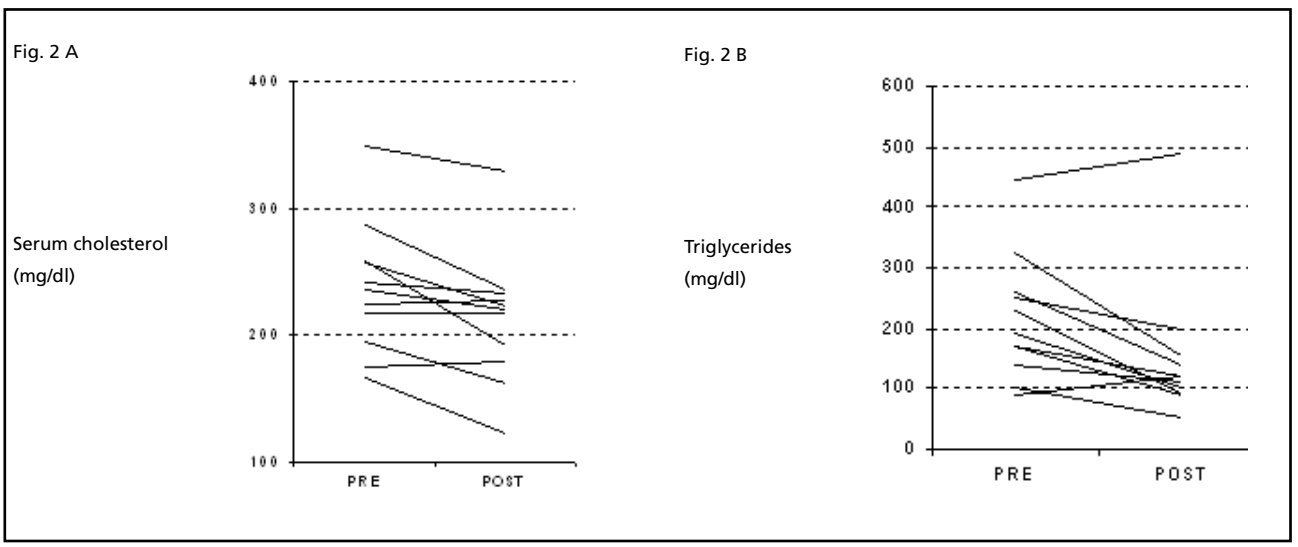


Fig. 2. Total serum cholesterol (mg/dl) and triglycerides (mg/dl) before (pre) and after (post) decrease in hydrocortisone dose.

were clearly improved by GH administration. Despite decrease in body fat, GH-replaced hypopituitary patients exhibit only trivial and temporary improvements in plasma lipids [12] or not at all [13]. Similarly, GH treatment either does not change insulin sensitivity [14] or actually worsens it [15].Also, whereas the improvement in QoL was repeatedly asserted in many open-label trials, no such finding was reported in large double-blind, placebo-controlled studies [13], even when only the patients with the most severe decrease in QoL were analyzed separately [16]. Recent studies re-examined the issue of osteopenia in hypopituitarism, and it was shown that bone density in panhypopituitary patients who were replaced with gonadal steroids but not with GH was in fact identical to the age and sex-controlled population [17]. The increase in the lean body mass after GH replacement is due mostly to water accumulation (18) and no improvement in muscle strength/endurance was seen in double-blind, placebo-controlled studies [13]. Thus, abnormal body composition, neuropsychiatric abnormalities and, perhaps, abnormal lipid profile are the most reproducible components of panhypopituitarism that respond favourably to treatment.

Another potential explanation for the metabolic and neuropsychiatric morbidities in panhypopituitarism is the potentially supraphysiological dose of glucocorticoids administered to these patients. Indeed, increased body adiposity, muscle weakness, thinning of the skin, hyperlipidemia, decreased insulin sensitivity and neuropsychiatric abnormalities are well-known manifestations of Cushing's syndrome. Modern, more accurate, methodologies have found that the true cortisol secretion rates in humans (5-7mg/m2) are less than half of the older estimates [19]. Indeed, we have found that the patients taking traditionally-accepted hydrocortisone doses had UFC, a crude measure of free circulating cortisol, substantially above the normal range. The relatively modest excess in glucocorticoid replacement may have biological consequences: subjective health status in patients with hypoadrenalism is inversely proportionate to their glucocorticoid replacement dosage [20], and the "metabolic" abnormalities (BMI, waist circumference and lipids) in panhypopituitary patients have been shown to be directly proportionate to glucocorticoid replacement dosage [6]. However, neither of these studies investigated the potential influence of lowered glucocorticoid replacement dose upon psychological well-being or metabolic syndrome. Dunne et al [21] did not detect changes in body weight, glucose and insulin in patients with hypopituitarism switched from 30 to 15 mg of hydrocortisone per day. However, their follow-up was limited to 3 months only, whereas resolution of clinical manifestations of hypercortisolism may take significantly more time [22]. Indeed, only a 3-week long decrease in the dose of hydrocortisone in hypopituitary patients increased plasma osteocalcin, a marker of bone accretion [23].

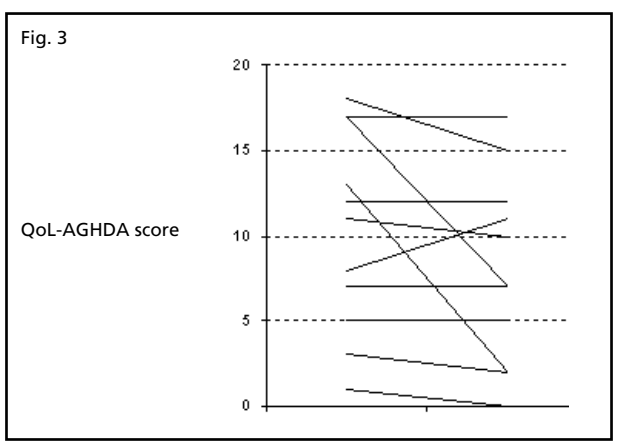


Fig 3. QoL-AGHDA score before (pre) and after (post) decrease in hydrocortisone dose.

In our pilot study we evaluated the effects of lowering the dose of hydrocortisone replacement in patients with hypopituitarism. Deficiencies of TSH, ACTH and gonadotropins were documented using standard approaches. Hartman et al [24] have previously shown that the presence of 3 other pituitary deficiencies, especially when combined with low IGF-1 levels predicts concomitant GH deficiency with 96% certainty. This was the basis of establishing GH deficiency in 8 of the 11 patients, while the remaining 3 had, in addition, demonstrated grossly impaired GH response to insulin hypoglycemia. Patients with a history of acromegaly had been biochemically GH deficient for a long

time prior to the study as evidenced by subnormal IGF-1 concentrations. Thus, the subjects involved in this study were a representative sample of patients with hypopituitarism and severe GHD.

Lowering hydrocortisone replacement dose in this group brought about many beneficial effects traditionally ascribed to GH replacement in patients with AO-GHD. The most striking finding was the amelioration of body composition with a loss of substantial amount of total and, especially, abdominal fat. This was followed by a significant decrease in total cholesterol and triglycerides, i.e. strong predictors of subsequent cardiovascular risk [25]. We found an approximate 40 % decrease in plasma triglycerides, similar to what is observed in successfully-treated patients with Cushing's disease [26]. Decreasing hydrocortisone dosage in our study did not improve insulin sensitivity as measured by HOMA. On the other hand, no patient in this cohort exhibited worsening of insulin sensitivity. Perhaps, the use of euglycemic hyperinsulinemic clamp technique might be more informative in future studies of that nature. Successful treatment of endogenous Cushing's syndrome reliably improves insulin sensitivity [27]. In our study, the lean body mass did not change. Patients with Cushing's syndrome do not improve their muscle function before 6 months after hormonal cure [28]. We did not assess muscle strength and endurance in our patients and this might be an important parameter to investigate in the future studies. We did not see a change in bone density. Whether longer duration of lower hydrocortisone replacement results in bone accrual needs to be verified in additional studies.

In conclusion, our pilot study suggests that decreasing the glucocorticoid replacement dose to ~ 15 mg/day is not only safe, but beneficial in terms of patients' body composition, lipid profile and quality of life. The main shortcoming of this trial is obvious: it was conducted in an open label, placebo-uncontrolled design. However, the number of eligible patients in a single medical center is limited and most of our hypopituitary subjects were already receiving lower glucocorticoid replacement doses. Thus, the encouraging data obtained in this study justify a multicenter trial to address the issue in a double-blind, placebo controlled design. Since these benefits occurred in the absence of concomitant GH replacement therapy, one would be tempted to speculate that the metabolic and neuropsychiatric abnormalities of panhypituitarism may be due not only to GH deficiency as such, but rather to overzealous replacement of glucocorticoids.

References

1. **Malik IA, Foy P, Wallymahmed M, Wilding JP, MacFarlane IA. (2003)** Assessment of quality of life in adults receiving long-term growth hormone replacement compared to control subjects. Clin Endocrinol (Oxf), 59, 75-81.
2 **Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, Bouillon R, Crowe B, Selander K, Valle D, Lamberts SW. (2002)** Hypoptiuitary Control and Complications Study International Advisory Board. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status-3-year results from the HypoCCS Database. J Clin Endocrinol Metab, 87(4), 1600-1606.
3. **Besser GM, Jeffcoate WJ.** Endocrine and metabolic diseases. Adrenal diseases. (1976) Br Med J, 1, 448-451.
4 **Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. (1988)** Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? J R Soc Med, 81(9), 514-16.
5 **Johannsson G, Rosén T, Bosaeus I, Sjöström L, Bengtsson BA. (1996)** Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 81(8), 2865-73.
6 **Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. J. (2006)** The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. J Clin Endocrinol Metab, 91, 3954-3961.
7 **Colao A, Di Somma C, Rota F, Pivonello R, Savanelli MC, Spiezia S, Lombardi G. (2005)** Short-term effects of growth hormone (GH) treatment or

deprivation on cardiovascular risk parameters and intima-media thickness at carotid arteries in patients with severe GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 90(4), 2056-62.

8 **Esteban NV, Loughlin T, Yergey AZ, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL. (1991)** Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab, 72, 1698-1700.

9 **McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, Wiren L. (1999)** The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. Qual Life Res, 4, 373-38.

10 **Rosen T, Bengtsson BA. (1990)** Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet, 336, 285-288.

11 **Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, Johnston DG. (1995)** Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. Clin Endocrinol (Oxf), 42, 179-189.

12 **Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schlechte J, Sharma M, Thorner MO, Vance ML. (2004)** Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab, 89(5), 2048-56.

13 **Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP, Lippe B; Transition Study Group. (2005)** Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. J Clin Endocrinol Metab, 90(7), 3946-55.

14 **Christopher M, Hew FL, Oakley M, Rantzau C, Alford F. (1998)** Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone-deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab, 83(5), 1668-81.

15 **Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. (2000)** Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. Ann Intern Med, 133, 111-22.

16 **Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, Strauss B, Stockigt J, Topliss D, Alford F, Hew L, Bode H, Conway A, Handelsman D, Dunn S, Boyages S, Cheung NW, Hurley D. (1998)** The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. J Clin Endocrinol Metab, 83(1), 107-16.

17 **Murray RD, Adams JE, Shalet SM. (2006)** A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 91(2), 432-8.

18 **Ehrnborg C, Ellegard L, Bosaeus I, Bengtsson BA, Rosen T. (2005)** Supraphysiological growth hormone: less fat, more extracellular fluid but uncertain effects on muscles in healthy, active young adults. Clin Endocrinol, 62, 449-457.

19 **Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. (1993)** Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. J Clin Endocrinol Metab, 76(6), 1505-10.

20 **Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, Quinkler M, Decker O, Arlt W, Allolio B. (2007)** Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. J Clin Endocrinol Metab, 92(10), 3912-22.

21 **Dunne FP, Elliot P, Gammage MD, Stallard T, Ryan T, Sheppard MC, Stewart PM. (1995)** Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf), 43(5), 623-9.

22 **Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Norton JA. (1993)** Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. Surgery, 114(6), 1138-43.

23 **Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, Weetman AP. (1997)**

Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? Clin Endocrinol (Oxf), 46(3), 255-61.

24 **Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ; HyposCCS Advisory Board; U.S. HypoCCS Study Group. (2002)** Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? J Clin Endocrinol Metab, 87(2), 477-85.

25 **Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. (2007)** Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med, 357(15), 1477-86.

26 **Taskinen MR, Nikkilä EA, Pelkonen R, Sane T. (1983)** Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 57(3), 619-26.

27 **Krsek M, Silha JV, Jezková J, Hána V, Marek J, Weiss V, Stepán JJ, Murphy LJ. (2004)** Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 60(3), 350-7.

28 **Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S, Lochs H. (2002)** Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. J Clin Endocrinol Metab, 87(3),1078-84.

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 46 • No. 2
Copyright © 2009 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

VIÑETAS HISTÓRICAS "PROF. DR. ABRAHAM GUITELMAN"

El bocio endémico en la República Argentina Antecedentes, extensión y magnitud de la endemia, antes y después del empleo de la sal enriquecida con yodo.

Segunda Parte

Rev Argent Endocrinol Metab 46: 35-57, 2009

*Jorge P. Salvaneschi**
*Jerónimo R. A. R. García***

***Jefe del Programa Nacional de Lucha contra el Bocio Endémico.1965-1987 Ministerio de Salud**
****Profesor Titular Ordinario. Dedicación Exclusiva. Analisis clínicos II.1970-1995**
Departamento de Biología, Bioquímica y Famacia. Universidad Nacional del Sur.

"Your manuscript is both good and original,
but the part that is good is not original
and the part that is original is not good"
Samuel Jonhson(1709-1784).

EXTENSIÓN Y MAGNITUD DE LA ENDEMIA, ANTES Y DESPUÉS DEL EMPLEO DE SAL ENRIQUECIDA CON YODO

Las encuestas siguieron las técnicas recomendadas por la OMS hasta 1998 en que se comenzaron a usaron las recomendaciones del "Consenso sobre los desórdenes por deficiencia de yodo" [70,71].

Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Capital Federal)

Trucco y col. (1953), estudiaron la captación tiroidea de radioyodo, en sujetos sanos y con varias patologías tiroideas; en el grupo de sanos, 20 mujeres y 13 varones, las captaciones a las 24 horas iban del 15 al 66%, con una media del 33,2% [72].

Trucco y Portela (1955), en un grupo de sujetos sanos, 10 varones y 15 mujeres, a las 24 horas hallaron captaciones del 11 al 69% con una media del 38,3% y, a las 48 horas del 11 al 70%, con una media del 39,2% [73] .

En 1968 Salvaneschi, auxiliado por un grupo de Asistentes Sociales de nivel universitario, realizó una encuesta de bocio en 44 escuelas públicas a las que concurrían 160.068 escolares; el examen de una muestra representativa diseñada al azar, de 3600 alumnos, reveló una prevalencia de bocio del 14,3%, con 5 nodulares en varones y 1 en mujeres; las glándulas tenían una consistencia similar a la eminen-

cia tenaz contraída, y el tamaño del meñique del examinado. El alumnado de cada escuela fue clasificado de acuerdo a su nivel socioeconómico, que al ser relacionado con su tasa de bocio, tuvo un 6,8% para el nivel alto, un 12,2% para el nivel medio y un 26,4% para el bajo [74].

Reichert y Trelles (1920), hallaron 5 µg/L de yodo en un agua de perforación de la Granja de Agronomía y Veterinaria (posiblemente de primera napa). Bado y Trelles (1929), encontraron 1,5 µg/L en el agua corriente extraída del Río de la Plata y 24 µg/L en el agua subfluvial (lecho del río), y Trelles (1972) agrega que debería ser una constante valores de 3,0 µg/L en el agua corriente y 61 µg/L en agua de perforación. Mazzocco (1929), halló 6,2 µg/L en el kilómetro 15 del Río de la Plata y 5,3 µg/L en el kilómetro 25 del mismo. En el agua corriente del laboratorio del Instituto de Fisiología halló 2,9 µg/L (media de 5 análisis), 3,5 µg/L en el agua del Instituto de Bacteriología (media de 5 análisis) y 2,2 µg/L en el Instituto de Química del Departamento Nacional de Higiene. En el suelo de Villa Devoto halló 2800 µg/K de tierra, 2000 en el Balneario, 2500 en la Facultad de Agronomía y Veterinaria y 1800 en el Instituto de Bacteriología. Salas y Amato (1946), encontraron 1,8 µg/L en un agua superficial y 20 y 27 µg/L en un agua profunda [49,50,52,53,59].

En 1969 Forcher y col., comunicaron y luego publicaron (1971), los resultados de una encuesta efectuada entre 2000 varones de 20 años, hallando una prevalencia de bocio del 2,35% de Grado I y, 17,9% palpable que, como no se ajustaban a la clasificación de la OMS de esa época, llamaron 0+, es decir 20,25% combinadas. Las captaciones de yodo radiactivo fueron de 10,3±5,0% para la primera hora, de 45,8±12,9% para las 24 horas y de 46,1±12,6% para las 48 horas; el PBI127 plasmático, por encima y por debajo del 50% de las captaciones no dio diferencias significativas. La yoduria media de 25 encuestados fue de 92,7 µg/24 horas, con mediana de 87,7 µg/24 horas y un rango de 35,8 a 190,7 µg/24 horas. El contenido de yodo del agua corriente, estudiada en 6 barrios de la ciudad oscilaba entre 12,0 y 14,5 µg/L. Atribuyeron los resultados del estudio a una deficiencia relativa de yodo en la alimentación [75].

Si bien, a partir de 1970, comenzó oficialmente la venta de sal enriquecida con yodo, durante 1969 la Compañía Introductora S.A. expendió sal yodada, lo que debe haber influido en los resultados de algunos estudios clínicos e investigaciones efectuadas en ese período.

Almeida y col. (1970), en un grupo de sujetos sanos de ambos sexos, hallaron captaciones tiroideas de 5±3% en la primera hora, del 28±8% a las 24 horas y del 28±8 a las 48 horas [77].

Watanabe y col. (1971), encontraron que la yoduria de un grupo de 18 sujetos, de los cuales el 80% eran mujeres, era de 197,7 µg/día y que la captación tiroidea de radioyodo, que antes de la incorporación de sal yodada era de 43,3±0,59% pasó a 29,5%, la depuración tiroidea de 38,3 ± 3,5ml/min, a 15,7 ml/min, y el yoduro plasmático de 1,53±0,55 pasó a 4,27 µg/L [76].

Abella y col. (1977), en una recopilación de 273 hipertiroideos atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Policial Churruca, encontraron en ambos sexos, que luego de la introducción de la sal enriquecida, hubo un aumento significativo del hipertiroidismo, con aparición más temprana en adultos mayores de 50 años. Este aumento que comenzó en 1969 continuó hasta 1973 año en que disminuyó su incidencia [77].

Salvaneschi y col. (1986), repitieron la encuesta en 39 de las escuelas estudiadas en 1968, utilizaron el mismo modelo estadístico, que en este caso incluía la recolección de orina. Se elaboró una muestra de 3178 escolares, representativa de 170.057 alumnos, hallando una tasa de bocio del 8,5%, con 3 nodulares en varones y 3 en mujeres; no observaron variaciones apreciables en la forma ni en la consistencia de las glándulas con respecto a las observadas en la encuesta anterior. La media de la yoduria de una muestra aleatoria de 49 niños fue de 139,8 µg/g creatinina, con mediana de 120,9 µg/g creatinina, con valores extremos de 59 y 303,3 µg/g creatinina, para los percentilos 5 y 95%. Si bien, la frecuencia de bocio disminuyó y como la forma y la consistencia de las glándulas bociosas no se mo-

dificaron en forma apreciable, con respecto a la primera encuesta, se podría enunciar la hipótesis de la existencia de algún factor bociogénico, que al aumentar, en el tiempo, la ingestión de yodo, disminuye su efecto [74].

Bernatené y col. (2002), determinaron la yoduria de 300 sujetos de la ciudad y zonas suburbanas, hallando una media de 197,5 µg/24 h [78].

En 2004, Niepomniszcze y col. hicieron un estudio epidemiológico en el Gran Buenos Aires, sobre dos grupos de población, uno constituido por 542 personas que concurrieron a la consulta espontáneamente y 500 personas con algún antecedente familiar, consanguíneo de patología tiroidea, las edades iban de 2 a 85 años en ambos grupos. En el primer grupo encontraron 8,7% de bocio y en el segundo el 14,4%, en el grupo al azar se hizo una corrección por masculinidad lo que dio el 6% de bocio con 3,5% difusos y 2,5% nodulares. El 87,2% de la población en ambos grupos era femenina [79].

En 2004, Laura Gruñeiro-Papendiek y col. comunicaron que, en busca de hipotiroidismo congénito, efectuaron un rastreo de TSH en 2036 neonatos, y evaluaron los resultados, en relación a la yoduria de 100 niños sanos de 6 a 12 años de edad, encontraron que, de acuerdo a las normas de OMS la ingesta de yodo era adecuada y, que el nivel de TSH en neonatos, es un índice confiable para su evaluación [80].

Laura Prieto y col. (2005), estudiaron las yodurias en 109 recién nacidos y, encontraron una mediana de 232 µg/L de yodo; de 143,4 µg/L en 101 escolares y, de 137,5 µg/L en 32 embarazadas sanas (81).

Castiglioni, Praparatto y Elsner (2005), analizaron los resultados de 4383 resecciones tiroideas, efectuadas en los Hospitales "Bernardo Houssay", de Vicente López, Nacional de Clínicas y Español, entre los años 1958 y 2000; fueron divididos en dos series, una de 2147 casos efectuados entre 1958 y 1976, en los que se diagnosticaron 161 tumores malignos y en otra de 2236 casos, efectuados entre 1988 y 2000, entre los que se diagnosticaron 585 tumores malignos. Los tipos histológicos de carcinoma de la primera serie fueron: papilar 54%, folicular 18%, indiferenciado 14,3%, medular 6,2%, de Hürthle 3,7%, linfoma 1,9% y metastásicos 1,9%. Los de la segunda serie fueron: papilíferos 79,4%, foliculares 7,5%, indiferenciados 2,9%, medular 5,3%, Hürthle 3,4%, insular 0,3%, linfoma 1,0% y metastásico 0,2%. Hay diferencia estadísticamente significativa en el aumento del carcinoma papilífero y la disminución del folicular e indiferenciado. Concluyen que "la mejor selección preoperatoria de los pacientes ha cambiado por completo la frecuencia de cáncer de los pacientes que son operados". La selección de estos pacientes se hizo por punción aspirativa con aguja fina [82].

Buenos Aires (provincia)

Trucco y col. (1963), encuestaron 596 escolares del Delta del Paraná (partidos de San Fernando, Tigre, Campana y Zárate) hallando una prevalencia de bocio del 43,12%, con una nodularidad del 6,63% [83].

Grinberg (1968), estudió 6700 escolares del área de La Plata, Mar del Plata y Tandil, hallando, de acuerdo con la clasificación de bocio de la OMS de esa época, menos del 1% de bocios, pero con el 20,2% de tiroides palpables. Los resultados discriminados por lugar fueron del 17,02% en el área de La Plata, con una yoduria media de 78,2 µg/24 h; 17,2% en Mar del Plata, con una yoduria media de 205 µg/24 h y 34,3% en Tandil, con una yoduria media de 44,6 µg/24 h [84].

Reichert y Trelles (1920), Bado y Trelles (1929) y Trelles (1972), en sus análisis de agua de diferentes localidades, hallaron las siguientes concentraciones de yodo: 40 µg/L en Avellaneda; 76 en Azul; 100 en Energía; 140 en Ezeiza (agua salobre); 14 en el agua de consumo de Mar del Plata y, entre 67 y 97 en varios pozos; entre 20 y 89 en 3 pozos de Pergamino; entre 20 y 400 en 3 pozos de Pehuajó y entre 20 y 90 en 6 pozos de San Nicolás. No detectaron el elemento en una muestra de Baradero, ni en otra de Carhué. Mazzocco (1929), halló 8,3 µg/L de yodo en un agua de Banfield; 9,6 en Lanús; 10,1 en Olivos y 32 en Wilde; en sus análisis de yodo en suelo halló 2600 µg/K de tierra de Lanús; 2400 en Wilde

y 2.800 en Olivos. Paoli y Paoli (1962) hallaron entre 7100 y 9400/K en Castelar; 1000 y 6000 en Dolores; 2000 en Mercedes y 5000 a 6700 en Tres Arroyos [49,50,52].

Gatti y col. (1980), hallaron que en 1975 las medias de las yodurias de 24 varones y 24 mujeres en Bahía Blanca, en 1975 eran de 210 y 116 µg/g creatinina de yodo y, que en 1977, la yoduria de 10 varones y 9 mujeres eran de 221 y 185 µg/g creatinina. La diferencia de los resultados en las mujeres era estadísticamente significativa, lo que, permitió apreciar que durante 1975 se expendió sal que no contenía yodo en la cantidad exigida por la reglamentación vigente (dificultades en la importación). El agua corriente que se consume en Bahía Blanca, proveniente del Dique Paso de Las Piedras, contiene 49,6 µg/L de yodo [85].

Selles y García (1984), estudiaron en Bahía Blanca, el contenido de yodo de 9 paquetes de sal fina y 4 de sal gruesa, hallando que sólo 2 finas y 1 gruesa (23% del total), poseían niveles aceptables de yodo, y que las características organolépticas de 2 sales finas (28%) y 3 gruesas (75%) no reunían las condiciones de aptitud estipuladas en la reglamentación vigente [86].

Salvaneschi y col. (1990), estudiaron 672 escolares de las mismas escuelas del delta del Paraná, que encuestaron Trucco y col. en 1963; encontraron una prevalencia de bocio del 12,9% en varones y 13,0% en mujeres (10 casos en cada sexo); la mediana de las yodurias de 15 niños, tomados al azar, fue de 141,3 µg/g creatinina, con valores extremos de 54,4 µg/g creatinina a 381,6 µg/g creatinina [91].

Domínguez y col. (1994), en un conglomerado de alumnos de escuelas públicas y privadas de Mar del Plata, constituido por 889 escolares (el 54% varones), hallaron el 17,2% de bocios del Grado I y el 1,7% del Ib; la tasa de bocio en las escuelas privadas fue del 11,6% y la de las públicas el 21,2%, siendo la diferencia estadísticamente significativa; la media de 53 yodurias de los examinados fue de 21,0 µg/dL (210 µg/L) con una desviación típica de 6,7 µg/dL (67 µg/L) [87].

En 1997 Domínguez, repitió la encuesta con otro grupo de colaboradores, examinando cada uno de ellos a los 237 escolares de la muestra, las prevalencias oscilaron entre el 29,1% y el 40,0%, con un valor medio de 34,5%, que bajó al 8,2% con el método ecográfico [88].

Corino y col. (2003), en una muestra de 992 agentes del Hospital Nacional Prof. A. Posadas, hallaron un 2,5% de bocio, más 7,0% con antecedentes de tiroideopatías [92].

Fares Taie y col. (2004), en la búsqueda de un factor bociogénico que explicara los resultados de las encuestas de Mar del PLata, hallaron que el agua corriente de la ciudad, administrada a ratas, poseía una sustancia estacional que inhibía la captación tiroidea de radioyodo [89].

Fares Taie y col. comunicaron en 2007, los resultados de una encuesta realizada en 1113 escolares de un conglomerado de escuelas de Mar del Plata, encontraron, la tasa promedio de 8,6% de bocios, uno con nódulo, y de acuerdo a la escuela, la mediana iba de 7,8 al 10,1%, las yodurias, de 262 muestras de orina, fueron: media 185 µg/L y una mediana general de 149 µg/L, las medianas variaron de 121 a 176 µg/L de acuerdo a la escuela, sin correlación estadística con las tasas de bocio. El tiempo de consumo de agua de red domiciliaria fue un factor importante, los que no tenían bocio tenían un consumo de 4,94 años de consumo de agua de red, los que tenían bocio habían consumido agua de red 2,46 años. Las sales de 991 muestras contenían una media de 24,3±9,7 mg/K con un rango de 21,8 a 26,7 mg/K de yodo [90].

Catamarca

Kelly y Snedden mencionan que el estudio de la Secretaría de Salud Pública del perído 1939-1945, da la cifra del 100% de bocio en una escuela de Andalgalá [93,94].

Bravo (1967), en una encuesta efectuada sobre 16.632 escolares (56,6% de la matrícula provincial) halló una prevalencia de bocio del 32,0 al 80,5%; la frecuencia del oeste de la provincia era de 76,39%, la del este del 43,49%, y la del centro del 65,2%; en el total de cinco clases del Servicio Militar Obligatorio (1939-1944) la prevalencia de bocio era del 53,2% [95]. Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en un

agua de la provincia y Trelles (1972), halló 2,0 µg/L en Esquiú y 10,0 µg/L en Albigasta. Salas y Amato (1946), hallaron en Recreo 0,3 µg/L, en una agua superficial y 32,4 µg/L en un agua profunda. Incolla (1955), menciona en su Carta, que en 25 muestras de agua halló entre 3 y 5 µg/L de yodo, y 25 µg/L en Villa Nidia [ibid 50,59,60].

Bollado y col. (2002), examinaron 253 escolares de tres localidades de la provincia y determinaron las yodurias de 251 de ellos; en San Fernando del Valle (66 alumnos), hallaron el 4,5% de bocio, con una yoduria media de 128 µg/L y mediana de 104 µg/L; en La Aguada (52 alumnos) la tasa era del 19,2% con una yoduria media de 164 µg/L y mediana de 130 µg/L y, en Villa del Poman (135 alumnos), la tasa era 34,2% y la yoduria media de 130 µg/L con una mediana de 115 µg/L. La media del total de las yodurias era de 152 µg/L en 251 alumnos y la mediana de 125,3 µg/L con valores extremos de 52 y 459 µg/L. Los análisis de 190 muestras de sal enriquecida, tenían un contenido de yodo que, en el caso de las de venta nacional era adecuado, pero en las de producción local, los contenidos variaban substancialmente, pues iban del 50 al 96% de lo estipulado por la reglamentación vigente [96].

Chaco

Roldán (1960) estudió 2955 escolares de Chaco, encontró el 39,4% con bocio. Examinó en Resistencia, 1989 escolares y halló con bocio el 40,2% en los varones y el 38,3% en las mujeres, entre 55 niños de Taco Pozo (Chaco), encontró 28,95% de bocio entre varones y 47,06% entre mujeres. En Pampa del Infierno (Chaco), examinó 75 escolares entre los que encontró 28,20% de bocio entre varones y 52,78% entre mujeres, en Puerto Bermejo (Chaco), halló 36,1% entre varones y 45,5% entre mujeres [97].

Tienen la Ley 624/64 sin reglamentar.

Bado y Trelles (1929), hallaron 10 µg/L de yodo en el agua de consumo de Resistencia. Salas y Amato (1946), hallaron 0,5 µg/L de yodo en un agua superficial de Resistencia. Incolla (1955), menciona en su Carta, que en una muestra de agua de Resistencia no se halló yodo [50,59,60].

Azucena Pereyra y col. (1999), en 348 escolares de Resistencia encontraron el 8,0% de bocio, 6,5% en el turno de mañana y 10,5% en el de tarde; la yoduria media de 335 muestras era de 158,5 µg/L y la mediana de 136 µg/L. El contenido de yodo de 109 sales enriquecidas oscilaba entre 32,3 y 38,9 mg/K [98].

Chubut

Salvaneschi y col. (1968), examinaron 3527 escolares de la provincia (1786 varones y 1741 mujeres), entre los que hallaron una prevalencia de bocio del 33,1%, con 9,6% de nódulos en los varones y 11,0% en las mujeres. En los departamentos de la zona cordillerana y central, la tasa era del 51,4% y del 24,9% en los de la costa, siendo estadísticamente significativa la diferencia [66].

Salas y Amato (1946), hallaron 2,9 µg/L de yodo en un agua de pozo de Puerto Madryn. Incolla 1955 menciona en su Carta, que los resultados de 9 muestras de agua se hallaban entre 0 y 5 µg/L de yodo [59, 60].

Mascaró y col. (1999), estudiaron 351 escolares de Comodoro Rivadavia entre los que hallaron una prevalencia de bocio del 2,2%; con una yoduria media de 142 ug/L y de 133 µg/L la mediana, en 153 muestras. Las sales enriquecidas, 504 muestras, tenían un contenido de yodo que iba de 18,9 a 44,5 mg/K [99].

Zarza y col. (2004), examinaron 668 escolares, 493 en Puerto Madryn, 175 en Trelew, se encontró 3,9% de bocios grado I en Puerto Madryn y 2,9% en Trelew. Las yodurias fueron media 188±95,8 µg/L y mediana 171 µg/L en Puerto Madryn y, media 245±102 µg/L y mediana 196 µg/L en Trelew. El contenido de yodo de las sales fue de 32,0±10,9 mg/K en Puerto Madryn y de 31,5±8,5 mg/K en Trelew [100].

Córdoba

Bergmann (1930), estudió un grupo de 70 mujeres de 13 a 21 años, internadas en el Buen Pastor de Córdoba, Capital, entre las que encontró el 51,5% con bocio y el 44,0% en un grupo de

escolares varones [33].

Alonso Mujica (1939), menciona que en la provincia había una prevalencia de bocio del 23% [101].

Córcoba (1960), examinó 719 escolares en Villa Allende, 270 en San José de la Dormida y 1163 en Totoral, encontrando prevalencias de hasta el 76,3% [102].

Staneloni (1965), en un estudio realizado sobre 7800 adultos y escolares de Río IV, encontró el 6,5% de bocio con captaciones que iban del 40% al 45%; el contenido de yodo en las aguas estudiadas iba de 3 a 260 µg/L [103].

En la encuesta de 1965, se examinaron 17.067 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para su edad y sexo de toda la provincia, se encontró el 7,2% de bocio, 96,1% difusos y 3,9% nodulares. [64]

Salvaneschi y col. (1968), estudiaron 19.519 escolares de la provincia, a la que dividieron en tres zonas; Capital, noroeste y sudeste, siendo las prevalencias halladas del 7,2%, 30,4% y 7,7%; la tasa de los centros urbanos fue del 7,7% y del 35,55% la de las zonas rurales; además en las llanuras era del 8,0% y en las serranías del 39,0% [66].

Reichert y Trelles (1920), no detectaron yodo en un pozo de Estación Casas y dos pozos de Cruz Chica, en tanto que, en un agua de Estación Ordoñez, que contenía 1400 µg/L de arsénico, hallaron la insólita cantidad de 1500 µg/L de yodo. Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en un agua subterránea, ni en el agua de consumo de Córdoba capital, pero hallaron 10 µg/L en Victorica y 80 µg/L en un agua del sur de la provincia. Salas y Amato (1946), encontraron 11,9 µg/L de yodo en un agua superficial de Bell Ville, 103,9 µg/L en un agua profunda de Villa María y 0,9 µg/L en un agua superficial de La Cumbre. Incolla (1955), menciona en su carta, los resultados de los análisis de yodo en quince muestras de agua: 104 µg/L en Villa María y 123 µg/L en Alta Gracia; en los trece pozos restantes de otras zonas de la provincia, la concentración estaba por debajo de 10 µg/L. Arena y col. (1945), estudiaron el contenido de yodo de cuatro muestras de suelo de Cruz del Eje, en las que hallaron una media de 5500 µg/K de yodo, con un rango de valores de 3000 a 7000 µg/K de tierra [ibid 49,50,58-60].

Diserio y col. (1986), utilizando la metodología propuesta por Follas estudiaron la excreción urinaria de yodo de 49 adultos de Córdoba capital y de 324 escolares, diferenciados por edad y condición económica (alta, media y baja), pertenecientes a ocho localidades de cinco zonas sanitarias de la población rural de la provincia. Los adultos, 22 varones y 27 mujeres, recogieron orina de 24 horas y, 30 de ellos, además, una muestra casual para verificar la correlación entre la excreción urinaria por 24 horas y la recolección casual expresada en µg/g de creatinina. La yoduria media de la orina de 24 horas fue de 131,2 µg/día y de 132,2 µg/g creatinina la recolección casual; no se halló diferencia estadísticamente significativa por sexo. En cuanto a los escolares 182 varones y 142 mujeres, discriminados por zona fueron: zona norte, Las Arrias y San José de la Dormida, pertenecían al Grupo I de Follas (ninguna excreción por debajo de 50 µg/g creatinina); Zona sur, Río IV, 27 varones y 16 mujeres, pertenecían al grupo II (algunas excreciones por debajo de 50 µg/g creatinina); zona este, Brinkman y Freyre, 39 varones y 40 mujeres, respectivamente, pertenecían a los grupos I y II; zona oeste, Ambul y San Vicente, 49 varones y 33 mujeres, pertenecía al Grupo II y Grupo III (limítrofe); Zona Centro, Alto del Durazno 55 varones y 22 mujeres, pertenecían al Grupo III. No se halló diferencia significativa con respecto al nivel socio-económico de los encuestados [104].

Ortiz Acerlan y col. (2001), estudiaron 383 escolares de Alta Gracia, en los que hallaron una frecuencia de bocio del 4,2% (uno de ellos con un nódulo solitario), la yoduria media de 315 muestras era de 128 µg/L, con una mediana de 124 µg/L. En la zona rural de Monte del Rosario examinaron 44 alumnos, siendo la tasa de bocio del 11,4%, con una yoduria media, en 41 muestras, de 99,4 µg/L y mediana de 85 µg/L. El contenido de yodo de las sales enriquecidas iba de 21,2 mg a 32,2 mg/K del producto [105].

Szafrik-Mereshian y col. (2004), estudiaron 200 embarazadas, sin tiroideopatías, del 1er, 2do y 3er trimestre hallaron que los volúmenes de las

tiroides iban de 10,4 a 13,7 mL, y que la mediana de las yodurias era de 79,0 µg/g creatinina, con valores extremos de 9,1 y 138,0 µg/g creatinina [106].

Corrientes

Sordelli (1937), en una encuesta efectuada sobre 2792 escolares de Ituzaingó, Santo Tomé y Alvear, encontró un 56% de bocio [38].

Roldan (1960), encontró un 56% de bocio en 693 escolares de Corrientes capital, y el 34% en 352 de San Luis del Palmar; el agua de zonas vecinas a la ciudad capital contenía 3,5 µg/L de yodo [ibid 97].

En 1964, mediante un convenio entre el INTA y el Instituto Nacional de la Nutrición, los profesionales de éste realizaron una encuesta clínico nutricional en el Departamento de Empedrado; en Ahoma Sur y en una zona muy cercana, Arroyo Solís, examinaron 311 niños y adultos, en los que hallaron respectivamente el 10 y el 24% de bocio. Llamó la atención que con tanta proximidad fuese tan distinta la prevalencia de bocio [107].

En la encuesta de 1965 se examinaron 2204 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo del noroeste de la provincia, en los que se halló una prevalencia de bocio del 44,6% con el 8,8% de Grado II y III con una nodularidad del 6,1%. El departamento con la frecuencia más alta fue Berón de Astrada con el 84,2% y, el de la más baja, Itati con el 24,6% [64].

En la encuesta de escolares de 1965, se examinaron 1044 alumnos, siendo la prevalencia de bocio del 48,9% en las mujeres y del 51,1% en los varones, con una nodularidad del 4,0% [65].

Salvaneschi y col. (1968), examinaron 4587 escolares hallando una prevalencia de bocio del 63,8% con una nodularidad del 3,4%; la tasa en los varones era del 61,2% y del 66,6% en las mujeres; la frecuencia más baja se halló en Lavalle con el 32,7%, y la más alta en Bella Vista con el 80,1%; la frecuencia de bocio en las localidades costeras del Río Paraná era de 20,8%, en las del río Uruguay 63,7% y 50,2% en las del centro [66].

Bado y Trelles (1929) sólo hallaron vestigios de yodo en un agua subterránea de Corrientes capital y Trelles (1972), halló en aguas subterráneas de Curuzú Cuatiá 10 µg/L y 19 µg/L en Mercedes. Salas y Amato (1946), hallaron 2,1 µg/L en un agua superficial de Capital, y 10,3 µg/L en un agua profunda de Paso de los Libres y, 19,8 µg/L en otra de Curuzú Cuatiá. Incolla (1955), menciona en su Carta que el contenido de yodo de 10 muestras de agua superficial iba de 1 a 11 µg/L [50,59,60].

Salvaneschi y col. (1992), examinaron 1158 varones de 18 años de edad (conscriptos), de la zona noroeste de la provincia, que constituían una muestra probabilística para su edad y sexo, oriundos de la misma zona (noroeste) estudiada en 1965; hallaron una frecuencia de bocio del 29,4%, con una nodularidad del 0,8%, y el 0,1% del Grado II; las tiroides, agrandadas, eran llamativamente blandas, con una consistencia similar a la goma espuma. El riesgo de padecer bocio se asoció con los factores de: escolaridad incompleta, residencia rural y consumo de agua de pozo. Se visitó el Instituto para niños con Capacidades Diferentes de la ciudad de Corrientes, donde no se halló ninguno con bocio ni que pudiera ser diagnosticado como padeciendo cretinismo. La yoduria media de 36 sujetos, con bocio palpable y blando era de 138,3 µg/g creatinina, con valores extremos de 80,0 a 212,8 µg/g creatinina; las medias de los que consumen agua de red, de pozo y de río eran, respectivamente: 128,7; 212,6 y 127,5 µg/g creatinina. También se determinó el nivel de tiocianato urinario, por el consumo habitual de harina de cassava (chipá) que dio valores normales [108].

Entre Ríos

Salvaneschi y col. (1968), examinaron 11.282 escolares de la provincia, hallaron una prevalencia de bocio del 25,6%, con un 2,1% de nódulos; la tasa de los varones era del 23,8% y del 27,5% la de las mujeres; la frecuencia más baja se halló en Paraná con el 16,5%, y la más alta en Victoria con el 36,4%; en las localidades costeras al río Paraná la tasa era del 20,8% y en las del río Uruguay del 28,3%, y del 16,7% en las del centro de la provincia [66].

Bado y Telles (1929), hallaron vestigios de yodo en un agua subterránea de Paraná y, Trelles (1972), en un agua profunda de Basavilbaso 10 µg/L; 7 µg/L en Urdinarrain, 72 µg/L en La Paz, y valores de 9 a 30 µg/L en nueve pozos de Villaguay. Salas y Amato (1946), encontraron 5,6 µg/L en un agua superficial de Paraná y 71,6 µg/L en un agua profunda de La Paz [50,52,59].

En 2008, Alba Tolcachier y col. publicaron una encuesta hecha en 2003 en la costa del rio Uruguay, en Concordia y Chajarí. En la primera, encuestaron 412 niños en los que se encontró una prevalencia de bocio del 5,1% con yodurias media de 174±106 µg/L y la mediana de 151,5 µg/L. En Chajarí se examinaron 257 escolares con una prevalencia del 4,3%, con una yoduria media de 147±109,8 µg/L y mediana de 123 µg/L. Las sales mostraron un contenido de yodo, promedio de 7,1±10,2 mg/K en Concordia y de 23,4±11,5 mg/K en Chajarí [109].

Formosa

Sordelli (1937), examinó 3600 escolares donde halló del 10 al 32% de bocio de Grado I, del 12 al 61% de Grado II y del 1 al 22% de Grado III [38].

Alonso Mujica (1938) menciona en su Geografía Médica una prevalencia de bocio del 50% en niños de edad escolar [102].

La encuesta de 1965 realizada sobre 1749 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, mostró una prevalencia de bocio del 35,3% con el 98,5% de difusos y el 1,5% de nodulares; la frecuencia más alta se halló en Ramón Lista con el 100% y la más baja en Pilagás con el 25%. En la encuesta realizada sobre 939 escolares de Formosa ciudad, se encontró el 61,9% de bocios, con el 65,6% en mujeres y el 58,2% en varones; el 98,5% eran difusos y 1,5% nodulares [64,65].

Salas y Amato (1946), hallaron en un agua superficial de Formosa, 1,7 µg/L de yodo e, Incolla (1955), menciona en su Carta, que en dos muestras de agua se halló 4 µg/L [59,60].

En 2003, Atencia JL, Viviana Vilavicencio, Patricia Velazco y col., realizaron una encuesta en 299 escolares de Formosa y 392 de Clorinda. En Formosa encontraron una prevalencia de bocio del 17,7% y 13% en Clorinda. Las yodurias fueron en Formosa, sobre 152 muestras, 128±13,2 µg/L de promedio, y mediana 92 µg/L; en Clorinda la tasa de bocio era de 13%, con un niño con nódulo único, sobre 154 muestras de orina una media de 193±14,7 µg/L y mediana 155 µg/L. En Formosa las sales tenían un contenido de yodo de de 25,2±9 mg/K (sobre 139 muestras), en Clorinda sobre 371 muestras se encontró 27,8±10,1 mg/K. Concluyen que posiblemente hayan factores bociogénicos derivados probablemente del uso de harina de cassava (mandioca) [110].

Jujuy

Salas y Amato mencionan que Solá en 1931, observó hasta 100% de bocio en algunos departamentos de la provincia [59]

Lobo y col. (1938), hallaron una frecuencia de bocio del 77% en el área de San Pedrito [39].

Alonso Mujica (1938), menciona en su Geografía Médica que en la provincia había una tasa de bocio del 74% [102].

Tienen Decreto Ley 3/65, de enriquecimiento de la sal con yodo; no reglamentado.

La encuesta de 1965 realizada sobre 2111 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, mostró una prevalencia de bocio del 52,6%, con el 94,5% difusos y el 5,5% nodulares, la tasa más alta fue de 71,4% en San Antonio y la más baja en Santa Catalina con el 25,5% [64].

Bado y Trelles (1929), hallaron concentraciones de 1 a 12 µg/L de yodo en aguas superficiales y profundas de distintas zonas de la provincia, pero no detectaron el elemento en un agua profunda de Jujuy capital y, Salas y Amato (1946), hallaron 1,4 µg/L en un agua superficial [50, 59].

Basbus y col. (2002), estudiaron 692 escolares en San Salvador y Tilcara. En 344 alumnos de San Salvador la prevalencia de bocio era del 4,1%, con una yoduria media de 60,5 µg/L y mediana de 46 µg/L, siendo de 38,5 µg/L la yoduria de niños bociosos; en Tilcara, en 348 alumnos, la prevalencia fue del 10,9% (3 con nódulos únicos), la yoduria media de 62,4 µg/L y mediana

de 49,9 µg/L, y de 44 µg/L la de los niños con bocio. El contenido de yodo de 305 muestras de sal enriquecida, de elaboración local, era de 4,5 mg/K en San Salvador y de 4,4 mg/K en Tilcara, en tanto que, en 168 muestras de venta nacional era de 31,5 mg/K [111].

La Pampa

En la encuesta de 1965, se examinaron 1584 varones de 20 años de edad, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, en la que se halló una prevalencia de bocio del 5,9%, de los cuales 97% eran difusos y el 3% nodulares [64].

En la encuesta de escolares de 1965 se examinaron 1312 alumnos, de los cuales 522 pertenecían a Santa Rosa, cuya prevalencia de bocio fue del 11,2%: en 480 de Maracó (Gral. Pico), la prevalencia fue 10,8% y en 310 de Utracán (Gral. Acha), el 16,0%; la prevalencia general en mujeres fue del 12,7% y del 12,3% en varones [65].

Trelles (1972) no detectó yodo en un agua de Victorica y halló 40 µg/L en un agua de Santa Rosa. Salas y Amato (1946) hallaron en un agua profunda de Santa Rosa 40,1 µg/L de yodo [52,59].

Melado y col. (2002), en un estudio efectuado entre 386 escolares de Santa Rosa, hallaron una prevalencia de bocio del 10,6% con una yoduria media (146 muestras) de 214 µg/L y mediana de 198 µg/L, y en 74 escolares de Ataliva Roca, la frecuencia fue del 17,6%, con una yoduria media de 116 µg/L, y una mediana de 95 µg/L. El contenido de yodo de 153 muestras de sal era de 27 mg/K del producto [113].

Niepomniszcze (2003), comunicó los resultados de la encuesta de La Pampa al ICCIDD.

La Rioja

Ocampo (1938), en un estudio efectuado en escolares de la provincia, halló una prevalencia de bocio del 32,7%; discriminada por edad y sexo, los resultados fueron del 50% entre 5 y 10 años, y del 43,8% entre 10y 16 años, siendo del 29,7% entre varones y del 34,9% entre mujeres [40].

Tienen Decreto Ley19.913/63 de yodización de la sal alimentaria, sin reglamentar.

En la encuesta de 1965 se examinaron 1324 varones de 20 años que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, en la que se encontró una frecuencia de bocio del 28,7%; 93,1% difusos y 6,9% nodulares, la prevalencia más alta se halló en Castro Barros con el 85,7% y, la más baja en Vélez Sarsfield con el 10,7% [ibid 64].

De la Vega (1967), en un estudio efectuado sobre 43.355 sujetos, halló una prevalencia de bocio del 42,8% [114].

Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en un agua de La Rioja capital, ni en otra de Chilecito, pero hallaron 10 µg/L en un pozo de Villa del Rosario [50].

Mendoza

Salas y Amato (1946), citan que, en 1937, en un censo efectuado sobre 16 establecimientos educativos de la provincia se encontró una prevalencia de bocio del 43,6% con valores extremos del 28 y del 88% [59].

En la Sesión del 30 de mayo de 1939 en el Senado de la Nación, Alfredo Palacios, apoyado por Suárez Lago y Ozores Soler, Senadores por Mendoza, presentó un proyecto de ley para la creación del Instituto del Bocio para Mendoza, dependiente de la Universidad de Cuyo, basado en los datos de la alta prevalencia de bocio y debilidad mental, especialmente en escolares y a continuación otro proyecto para la creación de la Comisión Nacional de Lucha contra el Bocio Endémico; ambos proyectos fueron aprobados por unanimidad [45-47].

Perinetti y Frenau (1940), con el auxilio de médicos escolares, encuestaron 52.548 niños de edad comprendida entre 6 y 16 años, de toda la provincia, hallando el 46% de bocio con una nodularidad del 2%; el 48% eran varones y el 52% mujeres [115].

Perinetti (1951), menciona que en 1940, durante el reclutamiento, encontró que sobre 3360 reclutas, 426 (12,68%) tenían bocio, de los cuales el 73,4% eran difusos, y el 22,2% nodulares, y el 3,5% fueron considerados hipertiroideos [116].

En una investigación conjunta, realizada en 1951, mediante un convenio entre las Universidades de Cuyo y Harvard, se efectuó y demostró por primera vez, mediante la captación tiroidea de radioyodo, la fuerte avidez de la glándula por el elemento en el bocio endémico, la que se halla directamente relacionada con la intensidad de la deficiencia de yodo, e inversamente proporcional a la cantidad de yoduro excretado por la orina [116].

Resulta imposible no mencionar a M. Roche (1953), que estudió un grupo de aborígenes en Venezuela los que, pese a tener valores muy altos de captación tiroidea de radioyodo, muchos de ellos no tenían bocio [117,118].

Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en el agua de Mendoza capital, Godoy Cruz, Colonia Alvear, Rivadavia, ni en Junín. Trelles (1937), publicó los resultados de un estudio del agua de consumo de Mendoza, el que incluía grupos experimentales de ratas, concluyendo que el alto contenido de calcio y magnesio (aguas duras) favorecían el desarrollo del bocio. Trelles (1972), menciona que en un agua de San Martín halló 3 µg/L, en una de Tunuyan y 9 µg/L en Junín. Stanbury y col. (1951), hallaron 2,4 µg/L de yodo en el agua corriente de Mendoza capital [50-52]

El 28 de octubre de 1952, se sancionó la Ley 2112 y el 12 de mayo de 1953 se reglamentó, estableciéndose, en todo el ámbito de la provincia, la obligatoriedad de la venta de sal yodizada en la proporción de 1:30.000 y, en 1954 comenzó la yodoprofilaxis.

Staneloni y col. (1968), luego de 16 años de implementación de la Ley, en una encuesta efectuada entre 43.518 escolares de la provincia, encontraron una prevalencia de bocio del 3,2%, con una nodularidad del 0,016%, mostrando así el éxito de las medidas preventivas [119].

Perinetti y col. (1974), comunicaron los resultados referentes a la yodoprofilaxis y sus efectos, obtenidos de las historias clínicas de los enfermos que concurrieron al Instituto del Bocio de Mendoza en el periodo 1951-1970; en 1951 el porcentaje de hipertiroideos fue del 13,7%, y de 0,70/100.000 habitantes la incidencia de cáncer de tiroides; luego de 3 años de yodo, hasta 1957, habia aumentado al 1,33/100.000, y a 2,14/100.000 para 1970. También aumentaron los casos de tiroiditis de Quervain y linfomatosa y disminuyó el bocio nodular [120] .

Perinetti y col. (1976), publicaron los resultados de la incidencia de cáncer de tiroides de 255 pacientes del período de 1951 a 1970, hallados en la provincia de Mendoza; de ellos, 201 pertenecían al Instituto del Bocio y 54 a la Cátedra de Anatomía Patológica de la Universidad Nacional de Cuyo, del Instituto de Oncología, y del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital E. Civit de la provincia. El promedio anual de incidencia por quinquenio ha sido: 1951-1955; 1956-1960; 1961-1966; 1967-1970, de 0,70; 1,33; 1,90; y 2,14/100.000 habitantes, con un promedio anual de 1,52/100.000, correspondiendo 0,34 a varones y 1,23/100.000 a mujeres. En cuanto a la distribución de los tipos histológicos, el folicular que era del 3,5% en el primer quinquenio, pasó al 19,6% en el cuarto quinquenio; el papilar, del 5,1% al 10,6%. El anaplásico del 2,0% al 5,1%; los sólidos del 0,8% al 2,8% y el conjuntivo 0,0%; 1,2; 4,0 y 1,2%. Si bien la incidencia se triplicó, la mortalidad se mantuvo con la misma tasa anual, lo que significa una mejoría, posiblemente debido a los mejores recursos terapéuticos. En cuanto al aumento de la incidencia, también referido por otros autores (EE.UU.), en Mendoza, ese aumento puede explicarse en parte, por los siguientes factores: a) intensificación de la campaña antibociosa; b) se están tratando enfermos en una etapa más precoz del desarrollo del tumor; c) la ayuda del radioyodo; d) el aumento del promedio de vida de los pacientes. Dado que la incidencia del cáncer de tiroides aumenta con la edad de los individuos [121].

Perinetti y col. (1990), analizaron la supervivencia de 120 carcinomas papilares y 144 foliculares, encontraron mayor supervivencia en papilares (84%), que en foliculares (66%), mayor en menores de 40 años (85%), que en mayores (59%), mayor en estadio I (90%), que en estadio II (53%), mayor en mujeres (75%) que en varones (52%), y mayor en quienes habían tomado hormona tiroidea [122].

Rezzónico y col. (1994), estudiaron el volu-

men tiroideo en 215 niños y adolescentes sanos de Mendoza con pesos, tallas y palpación tiroidea normales, se obtuvo una buena correlación del volumen tiroideo (VT) con la edad, el peso, la talla y la superficie corporal. El VT fue de 2,66±1,13 cm3 en la edad 0,1 a 1,9, hasta los 12,47±2,53 cm3 a los 16,01-17,9 de edad [123].

Hereñú y col. (2004), entre 813 escolares de San Rafael, Gral. Alvear y Villa de Mayo, encontraron una prevalencia media de bocio del 6,5%. En San Rafael sobre 183 niños, la frecuencia fue del 5,2% y la yoduria media de 183 muestras, de 108 µg/L y la mediana de 79 µg/L; en Gral. Alvear 196 escolares, la tasa del bocio fue del 5,7% con una yoduria media de 115 µg/ L y mediana de 105 µg/L; y en 147 escolares de Villa de Mayo, la tasa fue de 8,5% con una yoduria media de 114 µg/L y mediana de 94 µg/L. El contenido de yodo de las sales enriquecidas de San Rafael fue de 21 mg/K, las de Gral. Alvear de 21,3 mg/K y las de Villa de Mayo de 14,9 mg/K [124].

Watanabe y col. (1974), estudiaron el efecto del aceite yodado por vía oral para la profilaxis del bocio endémico) [134].

Misiones

Sordelli (1937), examinó 5002 escolares de Misiones capital, donde encontró del 10 al 32% de bocio de Grado I, del 12 al 67% del Grado II y del 18 al 22 % del Grado III y, en 3277 escolares del interior de la provincia, halló entre el 20 y el 77% de bocio [38].

Leiro (1937), examinó 20 escolares en Puerto Bemberg y encontrando el 22% con bocio, ningún cretino [125].

Alonso Mujica (1939), menciona en su Geografía Médica que en la provincia había un 55% de bocio [102].

Pasqualini y Luxardo (1946), examinaron 1610 varones de 20 años y encontraron el 5,8% de bocios de Grado III de Marine y citan que Alvarado halló el 88% de bocio de Grado I y II en las provincias del norte [126].

Tienen la Ley 198/64 de consumo de sal yodada, sin reglamentar.

Allasia (1964), encuestó 3603 pobladores de Apóstoles, Itacaruaré y Concepción de la Sierra, encontrando el 41,4% de bocio [127].

Soto y col. (1965), estudiaron 3603 habitantes de la zona de Apóstoles, de los cuales el 52,25% eran varones y el 47,75% mujeres, la prevalencia de bocio hallado fue del 41,44%, con el 19,15% y el 25,50% difusos; especificados por sexo, los nodulares eran del 18,85% en varones y del 19,45% en mujeres, y los difusos del 31,50% y del 28,50% respectivamente; en residentes de Itacaruaré el bocio alcanzó el 64,2%, sin diferencia por sexo, y más frecuente entre los 20 y 25 años "notable ausencia de cretinismo" (sic). Las captaciones a las 3, 24 y 48 horas fueron del 43,9%; 63,2% y 63,7%. Los estudios inmunológicos dieron 84% positivos para la aglutinación con glóbulos rojos marcados con ácido tánico y 56% para la inmunodifusión en agar [128].

Soto y col. (1967), estudiaron los anticuerpos tiroideos de 316 pacientes de Apóstoles y compararon los resultados con las pruebas bioquímicas de la función tiroidea; el 84% de los sueros eran positivos con la aglutinación de eritrocitos tanados y el 56% con la inmunodifusión en gel de agar, y hubo coincidencia en el 66% de los casos; hallaron correlacción estadísticamente significativa entre los títulos de aglutinación y las globulinas totales, y con las gamma-globulinas; no se observaron cambios en la albúmina; no se halló correlación estadística con la edad, sexo, ni con los valores de PBI127; el 68% de los pacientes con títulos altos de aglutinación tenían resultados altos de captación tiroidea de yodo radiactivo; el 63% elevada relación de conversión; el 65% bajo el BEI131; y en el 59% era normal el PBI131. Concluyen que los resultados sugieren que un fenómeno autoinmune acompaña a la carencia de yodo en el bocio endémico [129,130].

Bado y Trelles (1929), hallaron vestigios de yodo en el agua de consumo de Posadas. Salas y Amato (1946), encontraron 0,1 µg/L en un agua superficial de Posadas. Incolla (1955), menciona que el agua del Paraná, a la altura de Posadas, tiene 1 µg/L de yodo [50,59,60].

Escalada y col. (2001), encuestaron 424 escolares de Posadas, entre los que hallaron una prevalencia de bocio del 19,3%, con una yoduria

media de 137 µg/L y mediana 125 µg/L y, en otra encuesta realizada en Apóstoles, sobre 318 escolares, la tasa de bocio fue del 9,5% en el turno de mañana y del 18,7% en el vespertino, siendo la yoduria media de 182 µg/Ly mediana 169 µg/L. La media del contenido de yodo de 508 muestras de sal fue de 34,3 mg/K [131].

Méndez Virginia y col. (2007), comunicaron investigaciones realizadas en Wanda (Misiones), en 502 escolares de 5 a 14 años, con antropometría y palpación de tiroides, entre los que encontraron 6,2% de bocio. En 114 estudiaron los niveles de TSH (IFMA:DELFIA) aplicando los criterios de OMS/ICCDD encontraron una mediana de 1,25 µU/mL. Sólo el 1,4% tuvo valores por encima de 5µU/mL, también encontraron las yodurias con mediana de 239 µg/L. En conclusión, el aporte de yodo es suficiente pero el efecto bociogénico puede ser debido al empleo abundante de cassava (mandioca) en la alimentación [132].

Neuquén

En la encuesta de 1965 se examinaron 1053 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, en la que se encontró el 57% de bocio, de los cuales el 89,3% eran difusos y el 10,6% nodulares; la tasa más alta se encontró en Huiliches con el 79,1%, y la más baja en Confluencia con el 36,5% [64].

En la encuesta de escolares de 1965 se examinaron 1027 alumnos de 3 localidades de la provincia, hallándose una prevalencia media de bocio de 55,5% con el 3,4% de nodulares; la media de los varones fue del 51,5% y también 51,5% de las mujeres; la distribución era de: 487 alumnos de Confluencia con el 37,6% de bocio, 236 de Lacar con el 70,3% y 318 de Huiliches con el 58,5% [65].

Salas y Amato (1946), encontraron 5,7 µg/L de yodo en el río Limay y 0,6 µg/L en el Neuquén. Incolla (1955) en su Carta menciona que en 4 muestras de agua se encontró entre 1 y 6 µg/L de yodo [59,60].

Pisarev y col. (1970), estudiaron el nivel sérico de la hormona tiroestimulante en 21 sujetos con bocio, de 20 años de edad, hallando valores normales [133]

Watanabe y col. (1973), estudiaron en personas con bocio, por las ventajas de administración, el efecto del aceite yodado oral con respecto al inyectable, obteniendo resultados comparables; el estudio posterior de 250 escolares con bocio, tratados por la vía oral, mostró una clara mejoría de las variables clínicas y humorales [134].

Salvaneschi y col. (1991), estudiaron 1712 varones de 18 años, los que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, hallando una prevalencia de bocio del 10,7%, con el 8,8%de Grado I y una nodularidad del 1,7%; la prevalencia más alta correspondió a los residentes de la zona rural, la que era estadísticamente significativa con respecto a los de la zona urbana. La yoduria media de 33 sujetos, elegidos al azar fue de 188,9 µg/g creatinina con una mediana de 169 µg/g creatinina no se halló diferencia entre sujetos con y sin bocio [135].

Río Negro

Perinetti y col. (1965), comunicaron que en una encuesta realizada sobre 1702 escolares y 105 adultos de San Carlos de Bariloche, hallaron prevalencias de bocio del 53% y del 50%, respectivamente [136].

Salvaneschi y col. (1968), encuestaron 669 escolares de 6 localidades de la provincia, donde hallaron una prevalencia media de bocio del 63,9%; las tasas por localidad fueron del 36,0% en 264 alumnos de San Carlos de Bariloche, del 61,6% en 120 de Pilcaniyeu, del 64,3% en 33 de Río Villegas, del 65,6% en 170 de El Bolsón, del 75,0% en 7 de Pichileufú y del 80,0% en 5 alumnos de Lago Puelo [66].

Salas y Amato (1946), no detectaron yodo en un agua superficial de San Carlos de Bariloche, y en un agua de General Conesa y otra de General Roca, hallaron 6,8 µg/L. Incolla (1955), menciona en su Carta que en 9 muestras de agua de la provincia, el contenido de yodo iba de 0 a 11 µg/L [53,54].

Arena y col. (1945), analizaron 5 muestras de suelo del Alto Valle de Río Negro y no hallaron

más de 500 µg/K de yodo en ninguna de ellas [ibid 58 59,60].

Spegni y col. (2000), estudiaron 743 escolares de San Carlos de Bariloche y El Bolsón; en 443 alumnos de Bariloche hallaron el 4,3% de bocio con una yoduria media, en 397muestras de los ecuestados, de 161 µg/L y una mediana de 134 µ/L; en 350 alumnos de El Bolsón la tasa de bocio era del 8,0%, y la yoduria media, de 330 muestras, de 186 µg/L con una mediana de 163 µg/L. El contenido de yodo de 627 muestras de sal enriquecida se hallaba encima de 15 mg/K del producto [137].

Bertrand y col. (2001) estudiaron 583 escolares de dos localidades, muy cercanas (15 km) del Alto Valle de Río Negro, Cipolleti y Allen, en los que hallaron una prevalencia media de bocio del 6,3%; en 189 alumnos de Cipolleti (separada de Neuquén capital por un puente), la tasa era del 6,9% con una yoduria media en 53 muestras, de 221,2 µg/L con una mediana de 212,7 µg/L; en 394 alumnos de Allen, la tasa era del 5,6% con una yoduria media, en 198 muestras de 175,1 µg/L con una mediana de 164,5 µg/L. El contenido de yodo de 365 sales enriquecidas era de 30,4 a 32,8 mg/K del producto [138].

Salta

Lewis (1924), encuestó 1274 escolares del Valle de Lerma donde halló una prevalencia de bocio del 87% en varones y del 88% en mujeres [ibid 29].

Alonso Mujica (1938) menciona en su Geografía Médica que en el Valle de Lerma había una frecuencia de bocio del 83% [102].

Lobo y col. (1938), hallaron entre el 15% y el 45% de bocio en escolares de Salta capital [39].

Roldán (1960), examinó 350 escolares de Joaquín V. González, entre los que halló una prevalencia de bocio del 87,49%, con una tasa del 88,4% en varones y del 86,98% en mujeres [97].

Alvarado (1942), menciona que, en 1941 se distribuyeron 367.668 comprimidos yodados, de los cuales 168.216 correspondieron a Salta [42].

En 1956 se publicaron los Decretos Ley 190 y 191, y en setiembre de 1962 los Decretos 19.034 y 3.839 que establecían la obligatoriedad del uso de sal yodada, a partir del 1º de enero de 1963, en la concentración 1:25.000. Cabe acotar que en 1968 comenzó a aplicarse la Ley provincial anticipándose a la Ley Nacional 17.259 que comenzó a efectivizarse en 1970.

En 1969 se realizaron en Salta capital, las Segundas Jornadas Rioplatenses de Endocrinología, entre cuyas Recomendaciones estaba la de solicitar a la OPS revisar la clasificación de bocio, que había sido usada hasta ese momento en todas la encuestas del país

Reichert y Trelles (1920), no detectaron yodo en el agua de 3 pozos de un campo de Salta. Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en el agua de consumo de Salta capital, ni en Rosario de la Frontera y Trelles (1972), menciona que halló 2 µg/L en un agua de Campo Salles y 3 en otra de General Güemes. Salas y Amato (1946), encontraron 11,8 µg/L de yodo en un agua de Rosario de la Frontera y 2,1 µg/L en una de Salta capital. Incolla (1955,) menciona en su carta, que en aguas superficiales de consumo de 12 comunidades, se hallaron concentraciones de yodo que iban de 1 a 12 µ/L [49,50,52,59,60].

Oñativia cita que en 1958 halló un 89,6% de bocio en el Valle de Lerma y el 41,3% en Salta capital, que se redujo al 26,4% en 1968, atribuyéndose la disminución observada al uso de sal yodada [139].

Oñativia y col., del Instituto de Endocrinología de Salta, estudiaron entre 1958 y 1962; 71 cánceres de tiroides de 83 pacientes cuya prevalencia era del 5,7% entre 1.463 atendidos. Diagnosticaron 10 foliculares, 17 papilíferos, 9 mixtos (F+P), 14 intermedios, 31 indiferenciados y 2 metastásicos. Luego de 12 años de profilaxis con sal yodada, notaron que "la incidencia de la enfermedad era aproximada a la de otras regiones, sean o no endémicas" y que existe una frecuencia manifiesta del cáncer indiferenciado de alta malignidad (sic) [140]

Oñativia y col. (1975), publicaron datos epidemiológicos obtenidos en el Instituto de Endocrinología de Salta, en el período 1958/1962, la prevalencia de bocio en escolares era del 90%, la yoduria media de 9,3±1,7 µg/g de creatinina y el PBI127 de 4,4±1,7 µg/100mL; en 1975, la preva-

lencia era del 40%, la yoduria media de 205±191 µg/g creatinina y el PBI de 5,7±1,3 µg/100 mL. El contendido de yodo del departamento de Salta iba de 0 a 4 µg/L [139].

Morón y col. (1981), estudiaron entre 1980-1981, un total de 16.935 escolares en todos los departamentos de la provincia, con la prevalencia más alta en Santa Victoria con 55,1% y, la más baja en Rosario de la Frontera con 1,7%, en Salta capital encontraron 5,1% y en Rosario de Lerma 3,3%. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos en Gral. San Martín 20, 7% en varones y 30,7% en mujeres y en Rosario de Lerma 4,4% en varones y 1,9% en mujeres. La yoduria promedio fue 104,0±79,0 µg/g creatinina [141].

Harach y col. (1985), biopsiaron y tipificaron, de acuerdo a las normas de la OMS, el material histológico almacenado de 148 cánceres de tiroides, diagnosticados en los hospitales públicos de la provincia entre 1958 y 1978; el material, cuyo 96% pertenecía al departamento de Salta y dos departamentos vecinos, fue dividido en dos períodos de 10 años, el primero desde 1958 a 1968, 5 años antes y 5 después de la introducción de la sal enriquecida y el segundo, desde 1968 a 1978 (6 y 15 años luego de la sal yodada); el primero estaba integrado por 77 sujetos, el 83% de mujeres, de 43±18 años de edad y, el peso de las glándulas era de 181±31 g, el tumor predominante era el carcinoma papilífero con el 51%, seguido del folicular con el 20%, el anaplásico con el 15%, el medular con el 8% y otros con el 6%; la relación mujer/varón era de 6 a 1 y la edad de incidencia de 39 años; en el segundo período, integrado por 77 sujetos, el 83 % de mujeres, de 43±18 años y el peso de la glándulas de 94±17 g, la mayor frecuencia era del carcinoma papilífero el 73%, del folicular el 12%, el anaplásico el 8%, el medular el 3% y otros 5%,la relación mujer/varón era de 8 a 7 y la edad de incidencia 41 años [142]

Degrossi y col. (1972), estudiaron, en 14 cretinos, la función tiroidea y la cinética de yodo que resultaron normales, 4 eran portadores de bocios nodulares [143].

San Juan

Domínguez y Romero (1967), en una encuesta que cubrió el 100% de la población escolar primaria y secundaria de la provincia, constituida por 11.306 niños, hallaron una prevalencia de bocio del 34,0%; el valor más alto correspondió a Valle Fértil con el 85,9% y, el más bajo a Jachal con el 20,7%, destacaron la carencia de yodo en el agua de la provincia [144].

El 16 de abril de 1967 se publicó el Decreto 871 que establecía el empleo obligatorio de sal yodada, que no se efectivizó .

Bado y Trelles (1929), hallaron 0,1µg/L de yodo en el agua de consumo de San Juan capital, Trelles (1972), agrega que encontró 17µg/L en Jachal. Incolla (1955), menciona en su carta que en 6 muestras de agua de consumo de la provincia se halló entre 17 y 46µg/L de yodo [ibid 50,52,60].

Morando y col. (2000), efectuaron encuestas en 619 escolares de San Juan capital y 2 zonas rurales de la provincia, hallando el 9,6% de bocio; en 271 alumnos de San Juan capital, la prevalencia fue de 8,5% y, la yoduria media de 257 de ellos, fue de 109 µg/L y la mediana de 95 µg/L; en 168 alumnos de la zona rural de Punta del Médano, la tasa era de 9,7% (en sólo bocio nodular) y la yoduria media de 165 de ellos, era de 107 µg/L y la mediana de 111 µg/L y, de 180 alumnos de la zona rural bociogénica de Colonia Fiscal la tasa de bocio era del 11,7%, y la yoduria media del total de ellos, era de 120 µg/coincidiendo la media con la mediana. El contenido de yodo en 410 muestras de sal enriquecida era de más de 15 mg/K del producto. Los autores sospechan la existencia de factores bociogénicos [145].

Morando y col. (2004), ampliaron la investigación en busca de factores bociogénicos; encontraron, que había diferencias estadísticamente significativas entre los niños con bocio y sin bocio, con respecto a los valores de la hormona tiroestimulante sérica, el consumo de agua de pozo y el antecedente familiar de bocio; en Punta del Médano no hubo diferencia entre los escolares con bocio y sin bocio [146].

San Luis

Petrino (1965), halló una prevalencia de bocio del 40,5% en escolares de San Luis capital y del 28% en 1636 varones de 20 años [147].

Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en un agua de consumo de San Luis capital. Salas y Amato (1946) en aguas seroficiales de San Luis capital y Mercedes, hallaron, respectivamente 18,1 y 5,1 µg/L. Incolla menciona en su Carta, que en 26 muestras de agua subterránea de la provincia, el tenor de yodo iba de 0 a 25 µg/L. Trelles (1972) halló 29 µg/L en el Caldén, 10 en Tilisarao, 3 en Merlo y 5 en Villa Mercedes [50,52,59,60].

Lucero y col. (2005), encuestaron 328 escolares de San Luis capital, hallando una prevalencia de bocio de 6% (dos multinodulares), y la yoduria media, entre 13 alumnos, de 145,8 µg/L y mediana de 141 µg/L), en 100 escolares de Balde, la tasa fue del 12%, y la yoduria media, en 72 alumnos, de 136,6 µg/L con una mediana de 103 µg/L. La media del contenido de yodo de 1249 muestras de sal yodada era de 24,8 mg/K del producto [148].

Santa Cruz

Salas y Amato (1946), hallaron 30,8 µg/L en un agua profunda de Río Gallegos y Trelles (1972) halló 3 µg/L en un agua de dicha localidad [59,52].

Mascaró y col. (1991) estudiaron 221 escolares de Caleta Olvia, Río Gallegos y Calafate. En 221 alumnos de Caleta Olivia la frecuencia era del 5% con una yoduria media de 320 µg/L y la mediana de 314 µg/L; en 219 de Río Gallegos la tasa era de 3,1% con una yoduria media de 320 µg/L y mediana de 314 µg/L y en Calafate del 5,7% [149].

Olguita Vera y col. (2006), entre 415 escolares de Río Gallegos encontraron el 3,1% de bocio, con una yoduria media de 178 µg/L y mediana de 161 µg/L y 405 alumnos de Calafate, la tasa era del 5,7% con una yoduria media, de entre 160 muestras, de 178 µg/L y mediana de 127 µg/L. El contenido de yodo de 500 muestras de sal fue de 27,9 mg/K y 30,9 mg/K del producto [150].

Olguita Vera y col. (2008) efectuaron un estudio sobre 407 alumnos de Perito Moreno entre los que hallaron una prevalencia de bocio del 4,7% con yoduria media de 124±78,5 µg y mediana de 107 µg/L. En los Antiguos se examinaron 400 niños encontrando una prevalencia de bocio del 3,5% con yoduria media de 175±96 µg/L y mediana de 165 µg/L. Las sales contenían promedio 32,9±9,5 mg/K en las de Perito Moreno y las de los Antiguos 28,9±9,6 mg/K [151].

Santa Fe

En 1964, García comunicó que el agua del río Paraná, a la altura de Rosario , tenía un contenido de yodo de 1,42 µg/L y que, el agua corriente, proveniente del rio, contenía 1,26 µg/L, en tanto que el agua de cuatro pozos del casco urbano de la ciudad, oscilaba entre 50 y 77 µg/L [152].

En la encuesta de carácter nacional, de 1965 se estudiaron 8135 varones de 20 años, que representaban una muestra probabilístca para su edad y sexo del sur de la provincia; se halló una prevalencia de bocio del 1,6% (con una nodularidad del 0,2%), distribuidos de la siguiente manera: 0,0% en San Lorenzo, 0,4% en Iriondo, 0,7% en Gral. López, 1,0% en Caseros, 1,3% en Constitución y 6,6% en Rosario (64). En los departamentos costeros al río Paraná la frecuencia del bocio fue menor que en los del oeste y centro de la provincia .

En 1966 García comunicó que la excreción urinaria de un grupo de bioquímicos del Laboratorio Central del Hospital Nacional del Centenario, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas, que consumían agua corriente, era de 41,6 µg/ g creatinina [153].

Staffieri y col. (1967), estudiaron 7 028 conscriptos de Rosario, hallando una tasa de bocio del 4,05% con una nodularidad del 0,28%, y en 1457 conscriptos de Cañada de Gómez, sólo hallaron 2 con bocio, uno de ellos nodular; en 100 embarazadas del 3er. trimestre detectaron el 30% de bocio; en 3334 escolares de 4 escuelas privadas céntricas de Rosario, una de mujeres con 924 alumnas y 3 de varones, con 2410 alumnos, la prevalencia de bocio fue del 4,68% con una llamativa diferencia por sexo, siendo del 9,64% la

tasa de las mujeres y del 3,87% la de los varones; la yoduria media de 24 alumnos con bocio, elegidos al azar, 7 mujeres y 17 varones, fue de 31,3 µg/g creatinina, con un rango de 4,0 a 75,0 µg/g creatinina, perteneciente al Grupo III de Follas (limítrofe) [154].

Salvaneschi y col. (1968), encuestaron 12.193 escolares de 19 departamentos de la provincia, donde hallaron una prevalencia de bocio del 10,1% con una nodularidad del 0,2%, la tasa de las mujeres era del 10,4% y del 9,8% la de los varones, la frecuencia más alta se halló en San Javier con el 16,0% y la más baja en Iriondo con el 3,9%; en 7 de los departamentos la prevalencia fue superior al 10%; en los costeros del Paraná la tasa fue de 2,15% y en los del oeste de la provincia del 8,98% [66].

García (1969), estudió la excreción urinaria de yodo de 65 adultos de Rosario, 38 mujeres y 27 varones, que consumían agua corriente, hallando 52,4 y 52,8 µg/g creatinina, perteneciente al Grupo IV de Follas (ingesta inadecuada de yodo que debe beneficiarse con suplemento de yodo en la dieta); y en 17 adultos de Casilda, 15 mujeres y 2 varones, que consumían agua de pozo, las yodurias fueron de 147,5 y 248,0 µg/g creatinina. En 17 adultos de Casilda, 9 mujeres y 8 varones, localidad situada a 60 kilómetros al oeste de Rosario, donde solo se consume agua de pozo, las excreciones urinarias fueron de 186,8 y 346,0 µg/g creatinina; el contenido de yodo de agua de pozos, de la que consumían 6 de los encuestados, iba de 185 a 480 µg/L. La media del yodo proteico de 36 sujetos de Rosario, que consumían agua corriente, fue de 5,37 µg/100mL, y el de 17 sujetos de Casilda, que consumían agua de pozo, fue de 5,48 µg/100mL, pero mientras las distribuciones de frecuencia de Casilda mostraba los resultados más altos en el rango de 5 a 7 µg/100mL, los de Rosario se hallaban en el rango de 4 a 5 µg/100mL [155].

Reichert y Trelles (1920), hallaron entre 30 y 250 µg/L de yodo en 5 aguas subterráneas de un campo de Las Rosas. Bado y Trelles (1929), hallaron 0,3 µg/L en el agua corriente de Santa Fe capital (extraída del Paraná) y 10 a 200 µg/L en 8 aguas subterráneas de Cañada de Gómez y Trelles agrega (1972), que halló 57 µg/L en Gálvez, 7,0 en San Lorenzo, 97 en Casilda, 115 en Esperanza, 115 en Cañada de Gómez, 244 en Rafaela y 399 en Las Rosas. Salas y Amato (1946), hallaron 1,6 µg/L en un agua superficial de Santa Fe capital, 10,5 en Reconquista, 96,8 en Casilda, 115 en Esperanza y 214 en Rafaela. Incolla (1955), en su Carta menciona que el agua de Cañada de Gómez tenía 115 µg/L de yodo y la de Las Rosas 399 µg/L. García (1965), halló que la media del contenido de yodo de 41 muestras de agua del sur de la provincia era de 127,5 µg/L, con un rango de 23,0 a 266 µg/L, y que había una pendiente de concentración, con los resultados más bajos al este de la provincia; en 14 pozos de Rosario el rango iba de 23,0 a 116 µg/L con una media de 65,5 µg/L, en 14 pozos de 10 localidades de la mitad oeste de la provincia, el rango iba de 34,0 a 245 µg/L con una media de 133 µg/L; y en 19 pozos de 9 localidades de la mitad oeste, el rango iba de 109 a 266 µg/L con una media de 184 µg/L [ibid 49,50,52,59,157].

Gatti y col. (1980) hallaron que en 1974 la excreción de yodo de 11 mujeres y 2 varones de Rosario, que consumían agua corriente, fue de 192 µg y 326 µg/g creatinina; en 1975, en un grupo de 10 mujeres y 8 varones fue de 101 y 127 µg/g creatinina ; en 1977, en una muestra de 19 mujeres y 10 varones fue de 168 y 281 µg/g creatinina; la diferencia de los resultados de los varones del año 1975 con respecto a los de 1974 y 1977 fueron estadísticamente significativos, lo que permitió apreciar que durante 1975, se expendió sal que no contenía yodo en la cantidad estipulada por la reglamentación vigente (dificultades en la importación) [85].

Santiago del Estero

Roldán (1960), examinó 86 escolares de Las Perforaciones encontró bocio 32,56% en varones y 11,63% en mujeres; en Monte Quemado examinó 275 escolares, halló 35,13% de bocio entre varones y 27,64% entre mujeres [97].

En la encuesta de 1965 se examinaron 5274 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provin-

cia, en la que se halló una prevalencia del 9,6% con el 99,6% de difusos y el 0,40% de nodulares; los valores más bajos se hallaron en Aguirre, con el 1,0% y en Mitre con el 2,3% y el más alto en Moreno con el 21,2%. En los 11 departamentos catalogados como endémicos, cuya población era de 238.115 habitantes, la prevalencia era del 14,18% siendo la más alta la de Moreno (21,2%) y la más baja la de Río Hondo con el 10,0% [64].

Bado y Trelles (1929), hallaron 33 µg/L de yodo en un agua profunda de Santiago capital. Salas y Amato (1946), en agua profundas de Santiago capital y de La Banda hallaron respectivamente, 9,1 y 3,2 µg/L. Incolla (1955), menciona en su Carta, que en estudios de 15 muestras de agua, se encontraron resultados que iban de 0 a 10 µg/L y que, en Arriaga halló 89 µg/L. Trelles (1972), encontró 7 µg/L en Monte Quemado, 17 en Clodomira, 25 en La Cañada, 90µg/L en Rapelli y, en Arriaga. [50,51,59,60].

Tierra del Fuego

Salvaneschi y col. (1965), estudiaron la endemia en la Isla Grande de la Tierra del Fuego. En Ushuaia, donde examinaron 439 escolares, 203 varones y 236 mujeres, hallaron una prevalencia de bocio del 50,0%; la yoduria media de 28 encuestados fue de 35,9 µg/g creatinina, perteneciendo los resultados al Grupo IV de Follas (ingesta inadecuada, que debe ser complementada en la dieta).

También se examinaron 213 adultos, 91 varones y 122 mujeres, la tasa de bocio fue de 40,4%, con captaciones tiroideas de radioyodo, cuyos resultados están a continuación

Las captaciones tiroideas de radioyodo.

Cuadro.

Captaciones	Sin Bocio	Bocio Grado I	Bocio Grado II
1 hora	18,4%	18,0%	23,8%
24 horas	41,9%	43,0%	52,3%
48 horas	39,4%	39,8%	46,3%
144 horas	40,2%	38,3%	50,2%

En Río Grande se estudiaron 368 escolares (172 varones y 196 mujeres), entre los que se halló una frecuencia de 53,8% de bocio.

El agua de consumo de Ushuaia contenía 0,45 µg /L, la de Río Grande 0,80 µg/L, el agua del pozo de la Misión Salesiana de R. Grande (vecina al mar) 34,6 µg/L y, la del Canal de Beagle, a la altura de Ushuaia 40,5 µg/L [158].

Tucumán

Niño (1925), menciona que en una encuesta realizada en Trancas, especialmente en adolescentes, había hallado el 62% de bocio, siendo del 60% en los varones y del 65% en las mujeres [32].

Lobo (1938), encuestó 12.456 escolares de toda la provincia, donde encontró una prevalencia de bocio del 23,24%, con valores extremos del 5,9% en Graneros y del 33,45% en Chicligasta; en la ciudad de Tucumán la tasa era de 20,16% [39] .

Alonso Mujica (1939), menciona, en su Geografía Médica que había un 75% de bocio en la provincia [102].

Daud y col., encuestaron 3471 escolares y 574 varones de 20 años (conscriptos) de Tucumán capital, donde hallaron, respectivamente, una prevalencia de bocio del 39,65% y del 28,0%.

En la encuesta de 1965 se examinaron 7186 varones de 20 años, que constituían una muestra probabilística para edad y sexo de toda la provincia, en los que se encontró una prevalencia de bocio del 21,3% con una nodularidad del 3,9%; la prevalencia más alta se encontró en Trancas con el 44,8%, y la más baja en Leales con el 3,6% (este departamento linda con Río Hondo, de Santiago del Estero donde la tasa era de 10,0%) [64].

Bado y Trelles (1929), no detectaron yodo en el agua de consumo de Tucumán capital. Salas y Amato (1946), encontraron 2,7 µg/L en un agua superficial de Tucumán y 0,6 µg/L en una profunda de Concepción (Chicligasta). Incolla (1955), menciona en su Carta que el yodo de las aguas estudiadas en Tucumán, oscila entre 2 y 4 µg/L [50,59,60].

Albarracín y col. encuestaron, en 1998, a 5530 escolares de todos los departamentos de la provincia, donde hallaron una frecuencia de bocio

del 18,8% con una mediana de las yodurias de 196 µg/L [159].

Avila y col. (2004), hallaron en 165 escolares de Chusca una tasa de bocio del 36% con un yoduria media de 142 µg/L [160].

Rank y col. (2006), encuestaron 1007 escolares de Tucumán, Banda del Río Salí y El Manatial, hallando una prevalencia de bocio del 8,5% con una yoduria media de 76,7 µg/L y mediana de 61,3 µg/L. En 416 alumnos de Tucumán capital, turnos mañana e intermedio, la frecuencia fue del 3,6% y la yoduria, de 76 muestras, de 91 µg/L con mediana de 66 µg/L; en 315 de Banda del Río Salí, la tasa fue del 8,9% (dos con nódulos) y, la yoduria 151 muestras, de 72 µg/L con mediana de 51 µg/L y, en 276 de El Manantial, el 13% y la yoduria, 156 muestras, de 67 µg/L y mediana de 46 µg/L. Los análisis de 346 muestras de sal alimentaria mostraron que las de uso nacional eran aptas, en tanto que las locales tenían valores bajos, tanto que algunas de ellas fueron retiradas de la venta [161]

Nader E. y col. estudiaron 60 niños de una escuela de Ñorco (Trancas) a 1400 m de altura, encontraron el 40% de bocio: 38,33% difuso, 1 nodular;30% Grado I y 10% Grado II [162].

Consideraciones

La introducción de la sal yodada influyó en la frecuencia de los tipos histológicos de los cánceres de tiroides. Lo más llamativo fue el aumento de los papilíferos y disminución de los foliculares, como así también los anaplásicos en el período del empleo de sal yodada (Salta y Buenos Aires).

Muy llamativa fue la disminución de los nódulos, con el uso prolongado de la sal enriquecida en Neuquén, Mendoza y Corrientes.

La consistencia de la glándulas se mantuvieron iguales antes y después de uso de sal yodada, excepto en Corrientes que se ablandaron significativamente

También, de acuerdo a la ubicación geográfica las frecuencias variaron, así en Catamarca era mayor en los departamentos del centro y cordilleranos que en los del este, en Chubut era mayor la prevalecida en el centro y los cordilleranos que los del este o costeros al mar; en Córdoba era mayor el número de bocio en las serranías que en las llanuras.

También hubo asociación inversa de la prevalencia de bocio y el nivel socioeconómico en Buenos Aires y Mar del Plata, a mayor prevalencia menor nivel.

En las provincias mesopotámicas, los departamentos costeros al Río Uruguay tienen más bocio que los costeros al río Paraná y, en el centro, la frecuencia es menor, así ocurrió en: Corrientes, Entre Ríos. En Santa Fe en el centro-oeste la frecuencia de bocio es cuatro veces mayor que en la costa del Paraná

Se describieron sustancias bociogénicas en Mar del Plata.

Las tiroides palpables en Buenos Aires, Neuquén, Tierra del Fuego, Patagonia tenían igual consistencia, tanto antes como después de la medidas preventivas.

La miseria estuvo presente hasta mediados del siglo XX, por usar una línea difusa de separación, esto explicaría porqué el bocio en su tamaño y frecuencia ha desaparecido como los de las fotos, ya hace años que no se ven en la calle estos fenómenos. Es decir que la naturaleza “per se” y la mejoría del estilo de vida, han actuado disminuyendo los bocios tanto en tamaño como en frecuencia, porque los programas preventivos recién comenzaron en 1954, en Mendoza solamente, el programa nacional comenzó en 1970.

En el noreste del país a pesar de tener tasas de bocio similares al noroeste, no se ha descrito la existencia de cretinismo.

Las sales aptas para consumo se han encontrado en todo el país pero aún subsisten las que tienen concentraciones menores a 24,9mg/K. En la provincia de Tucumán se han encontrado sales tan inadecuadas para la prevención que han sido retiradas de la venta.

La determinación de la yoduria por gramo de creatinina es equivalente a la determinación de 24 horas, como se demostró en Córdoba, por lo que su determinación es más exacta y confiable para el control de la evolución de la endemia

Las determinaciones de yodo en agua, que se

realizaron inicialmente a fines del siglo XIX, ha sido un buen método para conocer "a priori" las zonas deficientes en yodo y que, el tratamiento con sal yodada sería adecuado.

Luego de establecida la profilaxis y, con yodurias aceptables, persistió el bocio, como ocurrió en Catamarca, Corrientes, Formosa, La Pampa, Mar del Plata, Misiones y San Juan, planteándose la existencia de sustancias bociogénicas, como ocurrió con el agua de red domiciliaria de Mar del Plata y otras variables en San Juan.

Bibliografía

70. **Perez C, NS Scrimshaw, JA Muñoz.** Técnica de las encuestas sobre el bocio endémico. En Langer y col. El bocio endémico.OMS Ginebra 1961.
71. **Pretell EA, A Aguirre, Cevallos y col.** Consenso sobre los desórdenes por deficiencia de yodo en Latinoamérica. Criterios de evaluación y monitoreo para su erradicación sostenida. Federación Panamericana de Sociedades de Endocrinologia. Rev Argent Endocrinol Metab 35:239;1998.
72. **Trucco E, AB Houssay, EB del Castillo.** Valoración clínica del yodo radiactivo como medio de diagnóstico en las enfermedades de la glándula tiroidea. Sem Méd 103:95;1953.
73. **Trucco E, A Portela.** El yodo radiactivo en la exploración funcional de la glándula tiroides. Sem Méd 107:1163;1955.
74. **Salvaneschi JP, BG Salvaneschi, Alicia B Moralejo, JRAR García.** La endemia bociógena en la República Argentina. Estudios epidemiológicos antes (1968) y durante (1986) la profilaxis con sal yodada en la ciudad de Buenos Aires. Medicina (Bs.As.) 51:99-105;1991.
75. **Forcher HJ, AE Lanaro, CL Enriori, J Reforzo Membrives.** Adaptation of thyroid function to iodine intake in Buenos Aires. J. Clin Endocrinol Metab 32: 254; 1971.
76. **Watanabe T, JC Garberi, V Sporn, J Salvaneschi, OJ Degrossi.** Utilización de sal enriquecida con yodo. Efecto sobre el metabolismo del yodo en una zona no considerada como de endemia bociosa. Medicina (Bs.As) XXXII:625-631;1972.
77. **Abella OR, CA Almeida, OI de Casal, FA Diez, RJ Lufti, FE Mollerach.** Hipertirodismo en el gran Buenos Aires después de la incorporación de sal yodada a la alimentación. Medicina (Bs.As.) 37:346;1977.
78. **Bernatené D, A Medina, M Calcagno, G Sartorio.** Medición de la excreción urinaria diaria de yodo en la población de la Ciudad de Buenos Aires y del conurbano. Rev Argent Endocrinol Metab 39:3;2002.
79. **Niepopmniszcze H, Mónica Sala, Karina Danilowicz, Fabián Pitoia, Oscar Bruno.** Epidemiology of papable goiter in greater Buenos Aires in an ioodine-suficient area. Medicina (Bs.As.) 64:7-12; 2004.
80. **Gruñeiro-Papendiek Laura, Ana Chiesa, Virginia Mendez, Sonia Bengolea, Laura Prieto.** Neonatal TSH levels an index of iodine sufficiency: differences related to time of screening sampling and methology. Horm Res 62:272;2004.
81. **Prieto Laura, Virginia Mendez, Ana Chiesa, Sonia Bengolea, Laura Gruñeiro-Papendiek.** Determinación de yoduria en la población materno infantil de la ciudad de Buenos Aires. Rev Argent Endocrinol Metab 42:131;2005.
82. **Castiglioni T, A Praparatto, B Elsner.** Cáncer de tiroides: variación en sus tipos histológicos entre 1958 y 2000 un análisis de 749 casos. Rev Argent Endocrinol Metab 47:67;2005.
83. **Trucco E, JA Andrada, R Dendukes, JJ O'Farrell.** Estudio sobre la frecuencia de bocio en una zona del delta del Paraná. Medicina (Bs.As.) 23:286; 1963.
84. **Grinberg. P.** Investigación del bocio en escolares del partido de La Plata. Trabajo de beca de la UN La Plata 1,1967.
85. **Gatti V, AB Moraleja, P Simioni, JRAR Garcia.** Consumo de sal enriquecida con yodo (excreción urinaria en personas de Rosario y Bahía Blanca). Medicina (Bs.As.) 40:392-396;1980.
86. **Selles J, JRAR García.** Contenido de yodo y caracteres organolépticos en diferentes sales alimentarias para consumo, en Bahía Blanca. Medicina (Bs.As.) 44:480;1984.
87. **Domínguez F, D Maurel, B Alfei y col.** Preva-

lencia de bocio en escolares (6 a 14 años) de la ciudad de Mar del Plata. Argentina. CM Publicación Médica 8:15-21;1995.
88. **Dominguez FE, DL Maurel, OJ Degrossi, JM Martin, JP Salvaneschi.** Prevalencia de bocio en escolares de Mar del Plata (Argentina) 2ª. etapa. Rev Argent Endocrinol Metab 34: 3-12;1997.
89. **Fares Taie A, G Sarlo, M Agote Robertson, G Sartorio y col.** Estudio sobre la posible causa de bocio endémico en una zona de la ciudad de Mar del Plata.Rev Argent Endocrinol Metab 41:2; 2004.
90. **Fares Taie A, L Peressutti, C Robin Martin, D Bernatené, G Sartorio, H Niepomniszcze.** Monitoreo de DDI en Mar del Plata (2003) Rev Argent Endocrinol Metab 44:48;2007.
91. **Salvaneschi JP, AB Moralejo, JRAR García. JA Andrada.** Efecto de la sal yodada sobre la endemia bocígena del delta del Paraná. Pren Méd Argent 87:148-152;2000.
92. **Corino M, A de la Rosa, P Can, M Rodriguez, M Sciorra** . Prevalencia de bocio en un grupo de trabajadores del Hospital Nacional Prof A Posadas (HNPAP). XVIV Congreso SAEM 4-6 set 2005. com54.
93. **Kelly FC, WW Snedden**. Prevalencia y distribución geográfica del bocio endémico. En El bocio endémico. OMS: Ginebra.
94. **Instituto de Investigaciones Técnicas.** Arch Sal Púb 1:56;1947.
95. **Bravo CH.** Endemia bociosa en la provincia de Catamarca. Rev Méd Córdoba 55:29; 1967.
96. **Bollada P,A Gandini, M Besio y col.** Monitoreo de DDI en la Provincia de Catamarca (1999). Rev Argent Endcocrinol Metab 39:181;2002.
97. **Roldan LA.** Encuesta y consideraciones sobre la endemia bocígena en el Chaco argentino. Anal Inst Med Regional 2:15; 1960.
98. **Pereyra A, M Sotelo,S Pilar y col** Monitoreo de DDI en Resistencia, pcia de Chaco.(1999) Rev Argent Endocrinol Metab 39:121;2002.
99. **Mascaró P y col.** Monitoreo de DDI en la Costa Patagónica (1999). Rev Argent Endocriol Metab 39:243; 2002.
100. **Zarza GS,AM Fernadez, P Gamba y col.** Monitoreo de DDI en el Noroeste de la provincia de Chubut (2004). Rev Argent Endocrinol Metab45:113;2008.
101. **Staneloni LN.** Comunicación a la 1ª Reunión Nacional del Programa de Lucha Contra el Bocio Endémico. Salta 26 de junio de 1965.
102. **Alonso Mujica JC.** Geografía médica. Bol San Dep Nac Higiene III:62;1930.
103. **Corcoba, CA.** Profilaxis y tratamiento del bocio endémico. Rev Méd Córdoba 55: 96-109;1967.
104. **Diserio G, E Nowotny, JP Salvaneschi.** Valores de las yodurias en muestras de la población de diversas zonas de la provincia de Córdoba en relación al bocio endémico. Medicina (Bs.As.) 46:669-676;1986.
105. **Ortiz Arzelan A, Mirta Miras, Graciela Testa y col**. Monitoreo de DDI en la Provincia de Córdoba (2001). Rev Argent Endocrinol Metab 41:112;2004.
106. **Szafryk-Mereshian P, G Diserio, MR Ojeda y col** Adaptación al aporte nutricional de yodo deficitario en embarazadas de la ciudad de Córdoba. (Argentina). Rev Argent Endocrinol Metab Supl 41:55:2004.
107. Convenio INTA-INN. Encuesta alimentaria clínico-nutricional. N° 1181-118; 1967.
108. **Salvaneschiu JP, JH Andrade, HJ Boffi-Boggero y cols.** Prevalencia de bocio en varones de 18 años en la provincia de Corrientes. Argentina. 1992. Bol Acad Nac Medicina (Bs.As.)2º semestre 1994.72:565;1994.
109. **Tolcachier Alba,Alicia Costa, D Bernatené, G Sartorio, H Niepomniszcze.** Monitoreo de DDI en la provincia de Entre Rios (costa del río Uruguay) (2003). Rev Argent Endocrinol Metab44:252;2007.
110. **Atencia JL**, Monitoreo de DDI en la provincia de Formosa (2003). Rev Argent Endocrinol Metab 44:108;2007.
111. **Basbus MC, PG Corro, IR Scabiolo y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de Jujuy. Rev Argent Endocrinol Metab 42:171-179;2005.
112. **Niepomniszcze H** Comunicación al IDD Newsletter vol 19 n° 2 ;2003.
113. **Melado Graciela E, ES Teresita Castro, Norma Beierbach y cols** Monitoreo de DDI

en la Provincia de La Pampa (2002). Rev Argent Endocrinol Metab 43: 110; 2006.
114. **de la Vega MD.** Reseña sobre el estudio de la endemia bociosa en La Rioja 55:82;1967.
115. **Perinetti H,JE Frenau.** El bocio en las escuelas provinciales y su profilaxis. Cuartas Jornadas Médicas de Mendoza 2:791;1943.
116. **Stanbury JB, GL Brownell, DS Riggs, H Perinetti, J Itoiz, EB del Castillo.** El bocio endémico. El Ateneo. Buenos Aires 1956.
117. **Roche, Marcel.** Elevated thyroidal I131 uptake in the absence of goiter in isolated Venezuelan indians. J Clin Endo Metab 19;1440-1445, 1959.
118. **Roche, Marcel.** Estudios sobre el metabolismo del yodo en bocio endémico. Segundo Symposium Interamericano sobre aplicaciones de la energía nuclear para fines pacíficos. Buenos Aires. Pag 98.
119. **Staneloni LN, y col.** Encuesta de bocio en escolares del ciclo Primario de Mendoza. Año 1968. Resultados de la profilaxis con sal yodada. Rev Clin Española Año XXXI T 117n°1,Abril 15,1970p.29 y Tribuna médica 6:7; 1970.
120. **Perinetti y col.** Results of salt iodization in Mendoza, Argentina. En "Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health. JT Dunn and GA Medeiros-Neto Edts.PAHO Washington 1974 p 217.
121. **Perinetti H, LA Loyola, LN Staneloni, J Nacif Nora, J Sánchez Tejada, EA Perinetti.** Cáncer tiroideo en Mendoza, Argentina. Bol Of San Panam:523-540; 1976.
122. **Perinetti H,LN Staneloni,R Vitale.** Resultados a 15 años del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides en una región de bocio endémico. Medicina (Bs.As.) 50:291;1990.
123. **Rezzonico JN, Z Guntsche, N Bossa y col.** Determinación ecográfica de volumen tiroideo normal en niños y adolescentes de Mendoza. (Argentina). Rev Argent Endocrinol Metab 3:72;1994
124. **Hereñú Milka,V Gabriele, P Mercado,Amalia de Eztala, D Bernatené.** Monitoreo de DDI en el Sur de la pcia. de Mendoza (2000). Rev Argent Endocrinol Metab 41:47;2004.
125. **Leiro JM. Bocio** endémico en Alto Paraná. Tesis Fac Medicina Bs. As. 1937.
126. **Pasqualini RQ, JC Luxardo.** Bocio endémico en la gobernación de Misiones. Rev Asoc Méd Argent 60:1010; 1946.
127. **Allasia.** Comunicación a la 1ª. Reunión del Programa Nacional de Lucha contra el Bocio Endémico. 26 junio 1965. Salta.
128. **Soto RJ, IB Rozados,A Codevilla, M Wainstein, L Rabinovich, D Goldberg G Sartorio.** El bocio endémico en la provincia de Misiones. Rev Argent Endocrinol Metab 11:93;1965
129. **Soto RJ, Berta Imas, Ana Brunengo, D Goldberg.** Endemic goiter in Argentina: pathophysiology related to immmunological phenomena J Clin Endocrinol 27:1581;1967.
130. **Soto RJ, AH Codevilla, M Weinstein, Ines Rozados, L Rabinovich, D Goldberg.** Adaptive mechanism to iodine deficiency in endemic goiter. Misiones. Argentina. Metabolism 17:326;1969.
131. **Escalada LF,RH Shaller,E Husulak y col.** Monitoreo de DDI en la Provincia de Misiones (2000). Rev Argent Endocrinol Metab 40:44;2003.
132. **Mendez Virginia, A Chiesa, L Prieto, R Bergadá, L Chumen, L Gruñeiro-Papendiek.** Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito: supervisión del déficit de yodo en la provincia de Misiones. Rev Argent Endocrinol Metab 44:17;2007.
133. **Pisarev MA,RD Utiger, JP Salvaneschi y col.** Serum TSH and thyroxine in goitrous subjects in Argentina. J Clin Endocr Metab 30:680;1970.
134. **Watanabe T, D Moran, E El Tamer y col.** Iodized oil in the profilaxis of endemic goiter in Argentina. En: "Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health". Edit JT Dunn y G Medeiros –Neto. PAHO. •Washington 1974.
135. **Salvaneschi JP, HJ Boffi-Boggero, JH Andrade y col.** Prevalencia de bocio en varones de 18 años en la Provincia de Neuquén. Argentina. 1991. Bol A N de Medicina(Bs.As.)71:571;1993.
136. **Perinetti H y col.** Citado por R.Cattáneo en la primera Reunión del Progra-

ma Nacional de lucha contra el Bocio Endémico. Salta 26 junio 1965.
137. **Spegni Susana, Norma Bálsamo, F Morana y col.** Monitoreo de DDI en la Cordillera Rionegrina (2000). Rev Argent Endcocrinol Metab 40:263;2003.
138. **Bertrand B, A Vespasiano, J Ferrería y col.** Monitoreo de DDI en el Alto Valle del Río Negro (2001). Rev Argent Endocrinol Metab 41:171;2004.
139. **Oñativia A.** La endemia bocio-cretínica en la provincia de Salta. II. El bocio endémico, diagnóstico y tratamiento. Ed Méd Panamericana 12:107;1959.
140. **Oñativia y col.** Cáncer de la tiroides en una región de bocio endémico Publicaciones de Instituto de Endocrinología.- Serie Monografías Médicas n° 1. 1970 Salta Argentina.
141. **Moron C, María C Pérez Somigliana, JV Nordera y col.** Bocio endémico en escolares de la provincia de Salta. Argentina. Arch Latin Nutrición XXXV(3):383-393;1985.
142. **Harach A, D Escalante, A Oñativia y col.** Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinologica 108;55;1985.
143. **Degrossi OJ, N Altschuler, T Watanabe,JP Salvaneschi.** Iodine kinetics in cretins of an endemic goiter area under iodine profilaxis. Acta Endocr Panam 3:163;1972.
144. **Domínguez S, J Romero.** Estudio integral de la endemia bociosa en San Juan. Rev Asoc Méd San Juan 1: 22; 1967.
145. **Morando JD, JF Morando Farina, AV Morrone y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de San Juan (2000). Rev Argent Endocrinol Metab 40:190;2003.
146. **Morando JD, AV Morrone, E Beron, LE Montes de Oca.** Estudio de las causas de la endemia de bocio en una zona rural de San Juan, con yodurias nornales. Rev Argent Endocrinol Metab 21:143;2004.
147. **Petrino J.** Primeras cifras obtenidas del estudio del bocio en la provincia de San Luis. Día Médico 33:48;1967.
148. **Lucero E, M Mercado Luna,Graciela Cabañez y col.** Monitoreo de DDI en la provincia de San Luis. Rev Argent Endocrinol Metab 42:116;2005.
149. **Mascaró Patricia, y col.** Monitoreo de DDI en la costa Patagónica (1999). Rev Argent Endocrinol Metab39:243;2002.
150. **Vera Olguita y col.** Monitoreo de DDI en el sur de la prov. de Santa Cruz (2002). Rev Argent Endocrinol Metab 43:234;2006.
151. **Vera Olguita, RA Bimbi, HS Ghisolfo y col.** Monitoreo de DDI en el Noroeste de la provincia de Santa Cruz. Rev Argent Endocrinol Metab 45:49;2008.
152. **García JRAR.** Consideraciones sobre el tenor de yodo en el agua natural y potabilizada de Rosario. Comunicación previa. Soc Endocrin Metab de Rosario Junio 1964.
153. **García J.R.A.R.** Excrección de yoduro urinario en personas normales de la ciudad de Rosario.-Comunicación previa. Soc Endo y Metab de la ciudad de Rosario. Octubre 1966.
154. **Staffieri JJ, MJ Pitasny, JRAR García y col.** Información preliminar sobre la posible deficiencia ambiental de yodo de Rosario y su zona de influencia. Rev Fac Ciencias Médicas (UNL Rosario) 9:7;1967.
155. **García. JRAR.** Carencia de yodo alimentario en la ciudad de Rosario. Tesis del Doctorado en Bioquímica. Rosario.1969.
156. **García JRAR.** Significado nutricional del yodo en el agua de bebida. Medicina (Bs.As). 34: 9-14; 1974.
157. **García JRAR.** Contenido de yodo en el agua del Río Paraná, Rosario y localidades vecinas. Rev Argent Endocrinol Metab 11:128;1965.
158. **Salvaneschi JP, N Altschuler, JRAR García.** Estudios sobre el bocio en la Tierra del Fuego. Marzo-mayo 1965. Inédito
159. **Albarracin M, S Alvarez, J Avila y col.** El bocio en Tucumán. XV Congreso Panam Endocrin .Rev Argent Endocrinol Metab. Suplem. Vol 37:70; 2000 Resumen 130.
160. **Ávila J, C Bazán, Z Chaila y col.** Bocio endémico en la localidad de Chusca departamento de Trancas. Tucuman. Rev Argent Endocribol Metab Supl 41:75;2004.
161. **Rank JE, Josefina Avila de Mansor, L Ola-**

ya y col. Monitoreo de DDI en la provincia de Tucumán (2002). Rev Argent Endocrinol Metab 43:54; 2006.
162. **Nader E**, **R Cuenya**, **R Guardia y col**. Prevalencia de bocio, diabetes y estado nutricional en una población escolar de alta montaña de la provincia de Tucumán. Rev Argent Endocrinol Metab Supp VI Congreso de FASEN 43:82;2000,

Agradecimientos

Al personal de la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina por su inestimable ayuda en la obtención de bibliografía; como así también al personal de las Bibliotecas de Aguas Argentinas, del Servicio de Sanidad del Ejército, de la Asociación Médica Argentina, del Congreso de la Nación, de la Biblioteca del Hospital Nacional de Clínicas.

A los Dres. Jorge H. Andrade y Jorge Rodríguez Cid por la lectura del manusrito y las correciones sugeridas.

También a la Sra. Ana María Benedetto, al Sr. Gustavo Horacio Borch y al Dr. Roberto Vicente Di Carlo por su ayuda.