

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

## **Papel del infiltrado linfocitario en el hipotiroidismo posquirúrgico de paciente con bocio tóxico difuso preparados con propranolol**

Por los Dres :

**ERNESTO ALAVEZ y VILMA LLERENA**

*Alavez, E.; V. Llerena. Papel de infiltrado linfocitario en el hipotiroidismo posquirúrgico de paciente con bocio tóxico difuso preparados en propranolol.*

Se presentan los resultados obtenidos con dos tipos de preparaciones quirúrgicas de pacientes con BTD. Un número recibió sólo propranolol (grupos I, II, III) y otro con propiltiouracilo y lugol (grupo IV). En el grupo I con un remanente igual al del grupo IV. el porcentaje de hipotiroidismo, poco tiempo después de la operación fue superior al del grupo IV. En el grupo II (remanente algo mayor) dicho hipotiroidismo fue similar al del grupo IV. De los factores analizados para tratar de darle una explicación a este fenómeno sólo el grado de infiltración linfocitaria parece haber sido el determinante, pues es mayor en los tiroides de pacientes preparados con propranolol que en aquellos preparados con propiltiouracilo más lugol. Esto puede estar relacionado con la acción que sobre el sistema inmunológico posee el antitiroideo de síntesis y que no tiene el beta bloqueador. La implicación terapéutica de nuestros resultados está dada por la necesidad de dejar un remanente tiroideo algo mayor cuando a los pacientes con bocio tóxico difuso, se les prepara con propranolol.

En estudio anterior, en el cual los pacientes con bocio tóxico difuso (BTD) se prepararon para ser intervenidos quirúrgicamente, sólo con propranolol (PP) se señaló una gran incidencia de hipotiroidismo poco tiempo después del acto quirúrgico cuando se comparó con el grupo de pacientes preparados clásicamente, es decir, con propiltiouracilo (PT) y lugol (I).

---

\* Trabajo presentado en el Congreso Panamericano. Quito, Ecuador 1978.

\*\* Profesor titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas. Habana. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

\*\*\* Especialista en endocrinología. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Como el hipotiroidismo se instaló pocos días después del acto quirúrgico se relacionó con una exéresis mayor de tejido tiroideo. Esto no era factible por dos razones: fueron intervenidos por el mismo cirujano y pacientes preparados clásicamente (PT + I) y operados por el mismo cirujano y durante el mismo período de tiempo no desarrollaron hipotiroidismo. Por lo anterior se pensó que si bien, por su tamaño, el remanente dejado en los pacientes preparados con PP era similar al de los preparados clásicamente, la función de ambos remanentes no era igual, siendo deficiente en los primeros. Basado en esto decidimos preparar otro grupo de pacientes con bocio tóxico difuso sólo con PP, pero dejando un remanente mayor.<sup>2</sup> La conclusión de este trabajo fue que, en este grupo, la incidencia de hipotiroidismo precoz fue similar a la observada en los casos preparados clásicamente.

¿Por qué motivo hay que dejar un remanente mayor en los pacientes preparados con propranolol? ¿Qué función desempeña el propranolol en la diferencia encontrada? Es posible que el número de folículos tiroideos por unidad de volumen sea mayor en los pacientes preparados con PT + I que en los otros, debido a una menor infiltración linfocitaria en relación con la acción inmunosupresiva del propiltiouracilo.<sup>3</sup>

A fin de confirmar esta hipótesis, analizamos el grado de infiltrado linfocitario y el número de folículos linfocitarios con centros germinativos en los tiroides obtenidos de pacientes tiroidectomizados por bocio tóxico difuso (BTD1) preparados con propranolol y con propiltiouracilo y lugol.

Además, se analizan otros factores que quizás pudieran influir en estos resultados como son: tamaño de la glándula antes de la operación y edad de los pacientes en el momento de la operación.

#### MATERIAL Y METODO

Se revisaron los resultados del tratamiento quirúrgico (tiroidectomía subtotal) en 61 pacientes que presentaban BTD y preparados con propranolol y en quienes se dejaron remanentes tiroideos de distintos tamaños.

Los pacientes se clasificaron según el tamaño del remanente tiroideo en:

Grupo I remanente de 2 x 1,5 x 1 cm (10 pacientes)

Grupo II remanente de 3 x 2 x 2 cm (49 pacientes)

Grupo III remanente de 4 x 3 x 3 cm (2 pacientes)

El promedio del tiempo de evolución posquirúrgico fue de 3,8 años. Los resultados obtenidos en estos grupos se compararon con los observados en 78 pacientes preparados con propiltiouracilo (PT) lugol, en quienes se dejó un remanente de 2 x 1,5 x 1 cm (grupo IV), operados en el mismo período y con igual tiempo de evolución posquirúrgica.

Se analizaron los siguientes factores: hallazgos histológicos en la glándula en relación con la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario y de folículos con centros germinativos; la edad: para lo cual se dividieron los pacientes en dos grupos de edades de 10-39 años y de 40-69 años y tamaño de la glándula, la cual se clasificó en menos de 40 g, entre 40-80 g y más de 80 g.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

De los 10 pacientes del grupo I, 4 (40%) están eutiroideos y 6 (60%) hipotiroideos; de los 49 pacientes del grupo II, 35 (71,4%) están eutiroideos, 9 (18,3%) hipotiroideos y 5 (10,3%) recidivaron. Los 2 pacientes del grupo III recidivaron (cuadro I). En cuanto a los 78 pacientes del grupo IV tenemos que 54 (69,2%) están eutiroideos, 18 (23%) hipotiroideos y 6 (7,8%) recidivaron (cuadro II).

En los pacientes del grupo I, el hipotiroidismo se presentó en un período comprendido entre los 30-60 días después de la intervención quirúrgica. En los pacientes del grupo II, las manifestaciones de hipotiroidismo se presentaron entre los 3-12 meses de evolución posquirúrgica al igual que en los pacientes del grupo IV.

Según lo expuesto se puede observar que se presentó una alta frecuencia de hipotiroidismo posquirúrgico prezcamente (60%) en los pacientes preparados con propranolol (grupo I) en contraposición a la obtenida en aquellos preparados con PT + lugol (23%) (grupo IV); en ambos grupos el remanente tiroideo fue de 2/1,5/1 cm. La diferencia fue estadísticamente significativa (P < 0,05).

En cambio, cuando se dejó un remanente mayor (3/2/2 cm) en los pacientes preparados con propranolol (grupo II), la presentación de hipotiroidismo precoz se redujo al 18,3%, el porcentaje de eutiroidismo fue mayor y no se incrementaron de manera significativa las recidivas. Estos resultados fueron similares a los observados en el grupo IV.

CUADRO I

ESTADO FUNCIONAL TIROIDEO POSQUIRURGICO EN LOS GRUPOS I, II, III

Estado funcional tiroideo	I		II		III		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Eutiroideos	4	40	35	71,4	0	0	39	64,1
Hipotiroideos	6	60	9	18,3	0	0	15	24,5
Recidivas	0	0	5	10,3	2	100	7	11,4
Total	10	100,0	49	100,0	2	100	61	100,0

CUADRO II

ESTADO FUNCIONAL TIROIDEO POSQUIRURGICO EN EL GRUPO IV

Estado funcional tiroideo	Grupo IV	
	No.	%
Eutiroideos	54	69,2
Hipotiroideos	18	23,0
Recidivas	6	7,8
Total	78	100,0

Los dos pacientes en quienes se dejó el remanente mayor (4/3/3 cm) presentaron recidivas. Todo lo anterior nos permite inferir que el estado funcional tiroideo posquirúrgico estuvo en gran parte influenciado por el tamaño del remanente tiroideo y que la orientación de dejar un mayor remanente tiroideo (3/2/2 cm) fue acertada cuando se preparan a los pacientes con propranolol.

¿Qué factores hicieron posible que al dejar un remanente tiroideo mayor en los pacientes preparados con propranolol se obtuvieran los mismos resultados terapéuticos que en aquellos preparados con propiltiouracilo y lugol? En la revisión de la literatura encontramos que se señala mayor infiltrado linfocitario en el tiroides de los pacientes preparados con propranolol. Este hecho pudiera explicarse considerando que quizás este medicamento ocasione: hiperplasia del tejido linfocitario y no regresión de la hiperplasia linfocitaria que es capaz de producir el proceso autoinmune y la hiperproducción de hormona tiroidea explicable, esta última, por la no reducción en la producción o liberación de la misma por el bloqueador. Beck<sup>4</sup> considera improbable que el propranolol cause hiperplasia del tejido linfocitario, ya que se ha observado en pacientes hipertiroideos no tratados una imagen histológica similar a la comprobada en pacientes tratados con propranolol, y sí le da valor a la posibilidad de que las drogas antitiroideas tengan propiedades inmunosupresoras, como ha sido señalado por Wall.<sup>3</sup>

En nuestros pacientes la presencia de infiltrado linfocitario y centros germinativos fue más frecuente en las glándulas de los pacientes tratados con propranolol 43 (87%), que en los preparados con PT + lugol 44 (56.4%) (p < 0,05) (cuadro III).

Es sabido que el mayor grado de infiltración linfocitaria es expresión de una alteración inmunológica más intensa y que son estos pacientes los que, con el decursar del tiempo, presentarán una incidencia de hipotiroidismo elevada. Pero en nuestros pacientes del grupo I, el hipotiroidismo se presentó precozmente, por lo cual pensamos que la infiltración linfocitaria actuó de otra forma lo que disminuyó el número de folículos en un mismo volumen de tejido tiroideo y, por lo tanto, redujo la capacidad funcional del remanente tiroideo.

**CUADRO III**  
RELACION ENTRE EL GRADO DE INFILTRACION LINFOCITARIA Y EL TIPO DE TRATAMIENTO PREOPERATORIO EMPLEADO

Grado de Infiltrado	Tratados con propranolol		Tratados con propiltiouracilo	
	No.	%	No.	%
Ausente	6	12	34	44
Infiltrado linfocitario	26	53	26	33
Folículo germinativo	17	35	18	23

En cuanto a la edad de los pacientes se plantea que a medida que se avanza en edad la fibrosis tiroidea aumenta y disminuye en capacidad funcional. 5-7 En nuestra serie no existió diferencia entre el promedio de edad de aquellos preparados con propranolol y los preparados con PT y lugol, pues en los primeros el promedio de edad fue de  $31,64 \pm 12,96$  años y en los segundos de  $31,95 \pm 12$  años.

En el cuadro IV puede observarse el estado de función tiroidea posoperatoria en los pacientes de los grupos II y IV de acuerdo con su agrupación de 10-39 años y 40-69 años. En el grupo de 10-39 años no hay diferencias entre los eutiroides y las existentes entre los hipotiroideos y los que recidivaron no son estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). En el grupo de 40-69 años se observa disminución en el porcentaje de eutiroides (60% y 69%) más ostensibles en el grupo IV, así como incremento en el porcentaje de hipotiroidismo en ambos grupos (23% y 30%) y en cuanto a las recidivas, éstas disminuyeron en el grupo II y aumentaron en el grupo IV (8% y 10%) (cuadro V). Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

En el cuadro VI se compara el estado funcional tiroideo posquirúrgico con el tamaño de la glándula en relación con el tratamiento preoperatorio.

En el grupo cuyo bocio fue catalogado menor de 40 g se clasificaron 11 pacientes del grupo II y 25 del grupo IV. Del grupo II, 8 (72,4%) están eutiroides, 2 (18,2%) hipotiroideos y 1 (9,4%) recidivó y de los del grupo IV, 17 (65%) están eutiroides, 7 (26,7%) hipotiroideos y 2 (7,6%) recidivaron.

CUADRO IV				
RELACION ENTRE ESTADO FUNCIONAL TIROIDEO POSQUIRURGICO Y EL GRUPO DE EDAD DE 10-39 AÑOS DE LOS GRUPOS II Y IV				
Estado funcional tiroideo	Grupos			
	II		IV	
	No.	%	No.	%
Eutiroides	26	72,2	42	72,4
Hipotiroideos	6	16,6	12	20,7
Recidivas	4	11,2	4	6,9
Total	36	100,0	58	100,0

  

CUADRO V				
RELACION ENTRE ESTADO FUNCIONAL TIROIDEO POSQUIRURGICO Y EL GRUPO DE EDAD DE 40-69 AÑOS DE LOS GRUPOS II Y IV				
Estado funcional tiroideo	Grupos			
	II		IV	
	No.	%	No.	%
Eutiroides	9	69,2	12	60,0
Hipotiroideos	3	23,0	6	30,0
Recidivas	1	8,8	2	10,0
Total	13	100,0	20	100,0

## CUADRO VI

### RELACION ENTRE EL ESTADO FUNCIONAL TIROIDEO POSQUIRURGICO Y EL TAMAÑO DE LA GLANDULA

Tamaño de la glándula (gramos) Estado funcional tiroideo	40		40-80		80		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Grupo II</b>								
Eutiroideos	8	72,4	25	73,6	2	50,0	35	71,4
Hipotiroideos	2	18,2	6	17,6	1	25,0	9	18,3
Recidivas	1	9,4	3	8,8	1	25,0	5	10,3
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>
<b>Grupo IV</b>								
Eutiroideos	17	65,5	30	71,4	7	70	54	69,2
Hipotiroideos	7	26,9	9	21,4	2	20	18	23,0
Recidivas	2	7,6	3	7,2	1	10	6	7,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

En el grupo de pacientes con bocios mayores de 80 g se clasificaron 4 pacientes del grupo II y 10 del grupo IV. Del grupo II, 2 (50%) están eutiroideos, 1 (25%) hipotiroideo y 1 (25%) recidivó y del grupo IV, 7 (70%) están eutiroideos, 2 (20%) hipotiroideos y 1 (10%) recidivó.

No se obtuvo diferencia significativa entre los pacientes del grupo II y los del grupo IV incluidos en los grupos de 40 g y de 40-80 g, así como tampoco al comparar ambos grupos entre sí, según el tipo de tratamiento.

El reducido número de pacientes con bocio superior a 80 g no permite una comparación útil con los otros dos grupos.

De acuerdo con los resultados expuestos sólo el grado de infiltración linfocitaria fue diferente en los grupos preparados con PP y los preparados con PT ± lugol, lo cual determinó, a nuestro entender, el mayor número de hipotiroideos en el grupo I por: ser expresión de mayor o menor grado de alteración inmunológica y un problema meramente ocupacional, de espacio.

Desde el punto de vista quirúrgico, y de acuerdo con los resultados señalados, es necesario dejar un remanente un poco mayor cuando se preparan a los pacientes sólo con propranolol.

#### SUMMARY

Alavez, E.; V. Llere 'a *Role of lymphocytic infiltration in postsurgical hypothyroidism of patients with diffuse toxic goiter presurgical prepared with propranolol.*

Results obtained in patients with diffuse toxic goiter (DTG) with two types of pre-surgical preparations, are presented. To a number of patients only propranolol was administered (Groups I, II, III) and to other patients propylthiouracil and Lugol's solution was administered (Group IV). In group I with a remnant equal to that of group IV, percentage of hypothyroidism, short time after operation, was higher than percentage of group IV. In group II (with a little higher remnant) such hypothyroidism was similar to that of group IV. Among factors analyzed in order to understand causes of this phenomenon, only degree of lymphocytic infiltration looks to have been determinant, thus is higher in thyroids of patients prepared with propranolol than in those prepared with propylthiouracil plus Lugol's solution. It may be related to the action produced by antithyroid in its synthesis on the immunologic system, action which is not produced by the beta-blocker. The therapeutic implication of our results is given by the need of allowing a little higher thyroid remnant when patients with diffuse toxic goiter are prepared with propranolol.

## RÉSUMÉ

Alavez, E.; V. Ilerena. *Role de l'infiltrant lymphocytaire dans l'hypothyroïdie post-chirurgicale de patients atteints de goitre toxique diffus préparés avec du propranolol.*

Il est présenté les résultats obtenus avec deux types de préparations préopératoires chez des malades atteints de goitre toxique diffus. Trois groupes n'ont reçu que du propranolol (groupes I, II, III) et un autre du propylthio-uracile et du lugol (groupe IV). Chez le groupe I, avec un rémanent égal à celui du groupe IV. Le pourcentage d'hypothyroïdie peu de temps après l'opération a été supérieur à celui du groupe IV. Chez le groupe II (rémanent un peu plus grand) cette hypothyroïdie a été similaire à celle du groupe IV. Sur les facteurs analysés pour essayer d'expliquer ce phénomène, seulement le degré d'infiltration lymphocytaire semble avoir joué un rôle déterminant, car il est supérieur dans les thyroïdes de patients préparés avec du propranolol que dans celles de patients préparés avec du propylthio-uracile et du lugol. Ceci peut être en rapport avec l'action que sur le système immunologique exerce l'antithyroïdien de synthèse et que le bêta-bloquant ne possède pas. L'implication thérapeutique de ces résultats est représentée par le besoin de laisser un rémanent thyroïdien un peu plus grand lorsque les patients atteints de goitre toxique diffus sont préparés avec du propranolol.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alavez, E.; A. Ouirantes: *Uso del propranolol (Inderal) en la preparación quirúrgica del bocio tóxico quirúrgico.* Rev Cub Med 13: 509, 1974.
2. Alavez E.; A. Ouirantes: *Uso del propranolol en el tratamiento quirúrgico del bocio tóxico difuso.* Cuad Endocr Metab 2: 106, 1975.
3. Wall, J. R. y col.: *The in vitro suppression of leucine induced <sup>3</sup>H thymidine incorporation into DNA of peripheral blood lymphocytes after addition of propylthiouracil.* J Clin Endocrinol Metab 43: 1046, 1976.
4. Beck, J. S. y col.: *Lymphoid tissue in the thyroid gland and thymus of patients with primary thyrotoxicosis.* Br J Surg 60: 769, 1973.
5. Pegg, C.A.S. y col.: *The surgical management of thyrotoxicosis.* Br J Surg 60: 735, 1973.
6. Notal, M. M. y col.: *Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine <sup>131</sup>I; 16 years of experience.* JAMA 197: 605, 1966.
7. Green, M.; G. H. Wilson: *Thyrotoxicosis treated by surgery or <sup>131</sup>I with special reference to development of hypothyroidism.* Br Med J 1: 995, 1961.

Recibido: 15 de julio de 1983

Aprobado- 12 de diciembre de 1983

Ernesto Alavez

Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Zanata y D. Vedado Habana. Cuba.