

Hospital General "Ciro Redondo". Artemisa

BOCIO DIFUSO EUTIROIDEO: 100 AÑOS DE TRATAMIENTO

Dr. Mayque Guzmán Cayado

RESUMEN

El Bocio Difuso Eutiroideo (BDE) constituye hasta hoy día uno de los temas polémicos en cuanto a su patogenia, y por tanto, a su tratamiento. La terapéutica a base de hormonas tiroideas (HT), está sujeta a una serie de indicaciones que han variado con el decursar de los años y para muchos es puesta en duda por la alta tasa de recidiva tras su suspensión, así como por la aparición de reacciones adversas. La cirugía consta de indicaciones cada vez más precisas y es cuestionable su operatividad. Con el presente trabajo nos proponemos poner de manifiesto los principales factores involucrados en su patogenia y los criterios seguidos para su tratamiento así como los resultados de algunos autores con ambos tratamientos: médico y quirúrgico.

Descriptores DeCS: BOCIO/etiología; BOCIO/terapia; HORMONAS TIROIDEAS/uso terapéutico.

DEFINICIÓN, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El bocio difuso eutiroideo (BDE), bocio simple, bocio no tóxico o bocio esporádico, se define como todo aquel aumento de volumen de la glándula tiroides, no asociado a hiper o hipotiroidismo, y que además no resulta de un proceso infeccioso o neoplásico de dicha glándula; sus causas son las siguientes:¹

1. Déficit de yodo.
2. Alimentos o medicamentos bociógenos: yoduros (tratamiento de la EPOC), carbonato de litio (antipsicótico), verduras (tioglucósidos de coles y bocioína de raíces y semillas) y mandioca (glucósidos cianógenos).
3. Menarquia, embarazo y anticonceptivos orales (AO).
4. Tiroiditis de *Hashimoto*.
5. Tiroiditis subaguda.
6. Síntesis hormonal inadecuada por defecto enzimático hereditario: Disminución del transporte de yodo, déficit de peroxidasa (TPO), disminución del acoplamiento de tirosinas, disminución o ausencia de desyodasa de yodotirosinas de forma que el yodo no se conserve dentro de la glándula y aumento de la producción de yodoproteínas metabólicamente inactivas en el tiroides.
7. Deficiencia hereditaria en los receptores de tiroxina en la membrana de la célula.
8. Neoplasias benignas y malignas (esta última causa aparece excluida conceptualmente).

La teoría más tradicional, en cuanto a su patogenia, plantea que el bocio representa una respuesta compensadora ante una gama de factores que, de una forma u otra, afectan su eficacia en la elaboración de hormonas tiroideas (HT), lo que provocaría disminución de sus niveles plasmáticos y activación del mecanismo de retroalimentación hipofisario con hipersecreción de tirotrópina (TSH), o quizás un aumento de la sensibilidad de los tirocitos a esta última, lo cual incrementa la actividad hormonosintetizadora y, además, produce aumento de volumen de la glándula; resultando en un paciente eutiroideo pero bocioso.

En muchos de estos sujetos resulta imposible demostrar la presencia de un factor bociogénico extrínseco, por lo que desde los estudios iniciados por *McGir* y *Hutchinson* y sobre todo por *Stanbury* en 1955, se ha especulado que causas intrínsecas, probablemente congénitas sean las responsables del bocio.²⁻⁸

Se piensa en una causa autoinmune del BDE en aquellos pacientes en quienes concomitan otros fenómenos de tipo inmunológico y en los que el bocio recidiva después de la cirugía. Los estudios que apoyan esta teoría son pocos y se requiere de su ampliación.^{9,10}

En la década del 80, *Drexhage* y otros y *McMullan* describieron la presencia de un tipo de inmunoglobulinas (IgG) estimuladoras del crecimiento tiroideo (TGI) en pacientes con enfermedad de Graves y de *Hashimoto*, con bocios grandes, y en algunos pacientes con BDE.¹¹ Más recientemente *Davies* y otros, reportan haberlas encontrado en el 64 % de los pacientes con bocio esporádico.¹² Estas inmunoglobulinas parecen no actuar por el mecanismo de la adenilciclasa ni unirse específicamente al receptor de TSH.¹³

La posibilidad de cultivar células tiroideas en medios libres de suero ha permitido demostrar que no sólo la TSH influye en el crecimiento tiroideo, sino que existen otros factores de crecimiento como: el de tipo insulínico (IGF-1), el epidérmico (EGF) y el de fibroblastos (FGF), por mencionar algunos, capaces de lograr el mismo efecto.¹⁴⁻¹⁸

PREVALENCIA Y CUADRO CLÍNICO

Su prevalencia es variable, según tipo de población. Se estima que el 4 % de la población general¹⁹ y alrededor del 5 % de la población de Estados Unidos,²⁰ sufre esta afección.

Al igual que el resto de las tiroidopatías es más frecuente en el sexo femenino.²¹⁻²⁵ Es también más frecuente durante la adolescencia y durante el embarazo,²⁶⁻²⁹ en el primero de los casos se debe a un aumento de los estrógenos en esta etapa, lo que conlleva a un efecto en el nivel hipofisario aumentando la concentración de los receptores para la TRH y la respuesta de las células tirotropas a dicho péptido; en el segundo de los casos hay un aumento en el aclaramiento de yodo y gran parte del yoduro y las yodotironinas pasan al feto a través de la placenta lo que crea en la madre un defecto de yodo y yodotironinas (hipotiroidismo relativo) que es compensado al activar el eje hipófisis-tiroides, aumenta la TSH y el tiroides se torna bocioso.³⁰ En algunos pacientes regresa después de estos eventos y en otros persiste.

El cuadro clínico, en general, resulta del aumento de volumen de la glándula y los síntomas pueden ser de tipo mecánico: disfagia, por compresión del esófago; disnea, por compresión de la tráquea; dilatación venosa que se exagera al alzar los

brazos (signo de *Pemberton*), por compromiso del retorno venoso; mareos y síncope, por compromiso arterial y de tipo estético. La compresión del nervio laríngeo recurrente sugiere carcinoma y el aumento de volumen y el dolor localizados, hemorragia. Desde el punto de vista bioquímico las determinaciones hormonales se encuentran en el rango normal.

TRATAMIENTO MÉDICO

La historia de las enfermedades tiroideas se remonta a las primeras épocas conocidas de nuestra historia. El papiro de *Ebers* (1 500 años a.n.e.) describe el bocio y señala, desde ese entonces, 2 posibles tratamientos: la resección quirúrgica y la ingestión de sales de un sitio particular del Bajo Egipto (presumiblemente ricas en yodo).³¹

Nuestros antepasados, de forma general, empleaban algas, esponjas y otros productos marinos que hoy conocemos son ricos en yodo, sin embargo en la segunda mitad del siglo XIX dicho tratamiento fue rechazado por la frecuente aparición del fenómeno de "Jod-basedow", de manera que las HT devinieron los medicamentos de mayor uso.

En 1891, *Murray* comenzó a tratar a los pacientes mixedematosos con extracto de tiroides y posteriormente un médico de Edimburgo, el doctor *Moyan Sunderland*, fue el primero en sugerir el empleo de este medicamento en el bocio simple.

Si realmente el paciente tiene una hipersecreción de TSH, el tratamiento con HT estaría justificado con el objetivo de suprimir esta hormona, sin embargo, sus concentraciones están dentro de límites normales en la mayoría de los pacientes,^{9,32,33} lo que hace cuestionable la utilidad terapéutica de este proceder.

La administración de las HT para ser eficaz debe ajustarse a las condiciones siguientes:³⁴

- ! Iniciarse en la fase temprana cuando no se ha producido la transformación nodular.
- ! La cantidad de HT debe ser una dosis subtóxica capaz de suprimir TSH, aproximadamente entre 180 mg de tiroides desecado (TD) o 200 mg de levotiroxina (L-T4).
- ! El tratamiento debe ser prolongado. La mejoría es proporcional al período de administración y el plazo para justificar la eficacia del tratamiento oscila entre 6 meses y 1 año.

Las HT son recetadas por los médicos con frecuencia, unas veces con sólidos criterios de uso, otras no.³⁵ La L-T4 sintética es la preparación tiroidea de uso más común en el tratamiento del hipotiroidismo y para la supresión de los niveles elevados de TSH en pacientes con nódulos tiroideos y/o aumento de volumen de la glándula.³⁶ El 1,2 % de la población en Suecia recibe L-T4 sintética³⁷ y alrededor de 18 000 000 de recetas de HT se llenan en Estados Unidos.³⁸ Todo esto nos da una medida de la magnitud del uso de las HT en la práctica médica. En los pacientes provenientes de áreas endémicas de déficit de yodo, la yodoterapia ha demostrado ser el tratamiento de elección del BDE.^{39,40}

Vitti y otros, en 1991 propusieron:

- Pacientes < 40 años: dosis supresivas.
- Pacientes > 40 años: dosis más juiciosa.
- TSH basal para descartar autonomía.

Después de los 60 años no se recomienda el uso de las HT por lo dudoso de su utilidad y por el peligro de las sobredosis.

A pesar de que el paciente esté eutiroideo existe lo que se ha dado en llamar "hipertiroidismo químico" en pacientes tratados con L-T4 en los cuales la T4 está elevada por el agregado exógeno y clínicamente asintomáticos por estar la conversión de T4 a T3 disminuida; la T3 es el mayor indicador de posibilidad de hipertiroidismo en pacientes tratados con L-T4.³⁶

En nuestro país se ha seguido históricamente la siguiente pauta [Navarro D, Álvarez E. Bocio eutiroideo. Conducta clínico-terapéutica. En: La glándula tiroidea. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1992:48-59]:

- Bocio entre 40-60 g: dosis sustitutiva.
- Bocio mayor que 60 g o nodular: dosis supresiva.

Los reportes cada día más frecuentes, sobre la aparición de reacciones adversas a causa del uso crónico de las HT y a su sobredosificación como: taquicardia, arritmias, hipertensión arterial, embolismo cerebral, trastornos psiquiátricos e incluso muertes en ancianos⁴¹⁻⁴⁵ así como la desmineralización ósea en mujeres posmenopáusicas,⁴⁶ han llevado a la reconsideración de las bondades de dicha terapéutica en el BDE.

El valor de la TSH basal o la respuesta de esta hormona a la estimulación con TRH, parecen ser de un valor indiscutible al descartar la presencia de autonomía tiroidea con supresión del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea.

La abstención terapéutica constituye una indicación cuando el bocio ya no es tributario de tratamiento médico, pero aún no existe una indicación clara de cirugía.³⁰

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía de tiroidea no comenzó a ser efectiva hasta finales del siglo XIX ya

que, entre otras razones, la riqueza vascular del tejido hacía que ante cualquier maniobra quirúrgica se produjeran grandes hemorragias.³¹

Hoy día se plantea que el tratamiento quirúrgico del bocio es fisiológicamente inconsistente ya que reduce la habilidad del tejido para satisfacer las necesidades hormonales del individuo, sin embargo es indicada en los casos siguientes:

1. Síntomas obstructivos severos (disfagia y disfonía) a pesar del tratamiento médico con HT).
2. Cuestiones cosméticas.
3. Sospecha de que en su estadio multinodular albergue un carcinoma.
4. Nódulos únicos.
5. No tolerancia a las dosis requeridas para el tratamiento médico.

Con respecto al uso preventivo de las HT en la recidiva posquirúrgica del bocio, un estudio prospectivo en el año 1994, de 9 años previos de seguimiento, concluyó en que el uso de L-T4 (100 mg/d) no logró ningún efecto sobre la incidencia de recidiva posquirúrgica.⁴⁷

La tasa de recurrencia es baja, sin embargo, la tasa de morbilidad posquirúrgica es alta (disfonía frecuente); y en segunda, la enfermedad no parece curarse con la tiroidectomía.

En la tabla se recogen los resultados de algunos autores, con el uso de las HT, en el bocio simple.

Por todo lo anterior se concluye que el tratamiento del BDE, aparejado a los recientes descubrimientos en cuanto a su patogenia, ha resultado en nuevos enfoques terapéuticos. La cirugía ha perdido lugar y cada día se hace más cuestionable el empleo de las HT durante toda la vida. Si bien es cierto que en un porcentaje de los casos el bocio se reduce, en otros la aparición de peligrosas reacciones adversas

TABLA. Resultados de algunos autores durante estos 100 años de tratamiento en el BDE

Ref.	Autor(Año)	n	Medicamento	Dosis diaria	Duración	Respuesta satisfactoria	Observaciones
*	<i>Bruns</i> 1896	326	TD	-	-	75	Mejor respuesta en jóvenes con bocios recientes
48	<i>Greer</i> 1953	50	TD	213 g	-	76	No influyeron la edad, sexo ni el tiempo de evolución
49	<i>Badillo</i> 1963	21	No TTO	-	-	15	Possible inclusión de hipotiroideos
		16	Placebo	-	-	10	
50	<i>Gutteridge</i> 1978	21	L-T4	200 mg	6-36 sem	57	Mejor respuesta en bocios pequeños de etiología autoinmune
51	<i>Doniach</i> 1979	-	L-T4	-	-	75	Mejor respuesta en jóvenes con menor T. Evol. Todos T. de Hashimoto
52	<i>Ashcrsft</i> 1981	446	-	-	-	37	Todos los pacientes tenían nódulos
53	<i>Perrild</i> 1982	30	L-T4	100 mg	12m	NS	Disminución significativa en los primeros 3 meses. En los tratados con L-T4 hubo recidiva al suspender el TTO
		33	L-T4	150 mg	-	NS	
		17	L-T4	200 mg	-	p < 0,05	
		30	L-T3	60 mg	-	p < 0,01	
54	<i>Olbricht</i> 1984	20	L-T4	100 mg	12 m	70	Respuesta evidente con LT4 a los 3 meses
		20	Yodo	500 mg	-	4	
55	<i>Faldr/Rasmussen</i> 1984	19	LIT3	60 mg	12m	p < 0,01	No recidiva al suspender TTO
56	<i>Berghout</i> 1989	113	Cirugía	-	-	82,3	En el 17,7 % recidivó el bocio
57	<i>Berghout</i> 1990	26	Placebo	-	9 m	aumentó	Recidiva tras suspender el tratamiento
		26	L-T4	2,5 mg/Peg	-	58	
		26	L-T4 + CBZ	2,5 mg/kg + 40 mg	-	35	
58	<i>Hegedus</i> 1991	13	L-T4	90-150 mg	24 m	p < 0,001	T.Hashimoto hipotiroideas.
59	<i>Hinenkel</i> 1992	30	Yodo	150 mg	6 m	18,5 a 8,8 ml	Possible inclusión de pacientes bocio endémico. Recidiva al suspender TTO en el grupo con L-T4
		30	L-T4	100 mg	-	14,1 a 8,3 ml	
		30	L-T4 + Yodo	50 mg + 100 mg	-	17,2 a 8,3 ml	
60	<i>Papini</i>	51	L-T4	-	-	NS	Nódulos tiroideos
		50	Placebo	-	-	No cambios	
49	<i>Bistrop</i> 1994	40	L-T4	100 mg	9 años	85,5 años	Casos operados previamente
		60	No TTo	-	-	78,2	
61	<i>Pavón de Paz</i> 1996	39	L-T4	100 mg	12m	NS	Nódulos tiroideos

* Referido por Greer 1953⁴⁸ L-T4 = Levotiroxina sódica L-T3 = Liotironina TD = Tiroides desecado

conspira contra su indicación. A nuestro juicio esta modalidad terapéutica debe explotarse cuando las determinaciones de TSH lo justifiquen y en períodos críticos, díganse la pubertad y el embarazo. Todo parece in-

dicar que en los pacientes jóvenes, con bocios pequeños y de corto tiempo de evolución, y donde se demuestre su etiología autoinmune, se obtienen los mejores resultados.

SUMMARY

The diffuse euthyroid goiter (DEG) is up now one of the most controversial topics as to the pathogenesis and treatment of this disease. Thyroid hormones therapy depends on a series of indications that have changed with the years and many specialists doubt the effectiveness of this treatment because of the high rate of relapses after being suspended, as well as the occurrence of adverse reactions. The surgical method has very precise indications and its operativeness is questionable. In the present paper, we intend to set forth the main factors involved in the pathogenesis of and the treatment criteria followed in this disease, and also the results that some authors have achieved with the use of both therapies-medical and surgical.

Subject headings: GOITER/etiology; GOITER/therapy; THYROID HORMONES/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenspan FS, Rapoport B. Tiroides. En: Greenspan FS, Forsham PH, eds. Endocrinología básica y clínica. México DF: El Manual Moderno, 1988:142-200.
2. Corral J, Martín C, Pérez R, Sánchez I, Mories MT, San Millán JL, et al. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre. *Lancet* 1993;341:462-4.
3. Beckers C. Non-toxic goitre. En: De Vischer M, ed. Comprehensive endocrinology. The thyroid gland. New York: Raven Press, 1980:231-55.
4. Miralles JM, Pérez Centeno C, Mories M, Burgos R, González-Sarmiento R. Detección de una mutación reconocida por la endonucleasa de restricción BgIII en el gen de la tiroperoxidasa (TPO) en un paciente con bocio esporádico (abstract). *Endocrinología* 1996;43:79.
5. Ohyama Y, Hosoya Tk, Kameya T, Susuki N, Nakamura S, Kazahari K, et al. Congenital euthyroid goitre with impaired thyroglobulin transport. *Clin Endocrinol* 1994;41:129-35.
6. Ieiri T. thyroglobulin (Tg) gene and familial Tg synthesis defect [abstract]. *Nippon Rinsho* 1994;52:869-74.
7. de Carvalho DP, Rego KG, Rosenthal D. Thyroid peroxidase in dysmorphogenetic goiters with organification and thyroglobulin defects. *Thyroid* 1994;4:421-6.
8. Medeiros Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocrine Rev* 1993;14:165-83.
9. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW (eds). *Textbook of endocrinology* 8 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:463-5.
10. VanderGaag RD, Drexhage HA, Wiersinga WM. Further studies on thyroid growth-stimulating immunoglobulins in euthyroid nonendemic goiters. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985;60:972-9.
11. Mc Mullan NM, Smyth PPA. In vitro generation of NADPH as an index of thyroid stimulin immunoglobulins (TSI) in goitrous disease. *Clin Endocrinol* 1984;20:269-80.
12. Davies R, Lawry J, Bhatia V, Weetman A P. Growth stimulating antibodies in endemic goitre: a reappraisal. *Clinical Endocrinol* 1995;43:189-95.
13. Zalkarija M, Mc Kenzie JM. Do thyroid growth-promoting immunoglobulins exist?. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990;70:308-10.
14. Eggo MC, Bachrach LK, Burrow GN. Interaction of TSH, insulin, and insulin like growth factors in regulating thyroid growth and function [abstract]. *Growth Factors* 1990;2:99-109.
15. Wu J, Dent P, Jeline T, Wolfmann A, Weber MJ, Sturgill TW. Inhibition of EGF-activated MAP kinase signalling pathway by adenosine 3'5' [abstract]. *Monophosphate Sc* 1993;262:1065-8.
16. De Vito WJ, Chanoine JP, Alex S, Fang SL, Stone S, Huber CA, et al. Effect of in vivo administration of recombinant acidic fibroblast growth factor in thyroid function in the rat: induction of colloid goiter. *Endocrinology* 1992;131:729-35.
17. Rybakowa M, Soltysik-Wilk E, Tylek D, Krzanowska M, Kowalczyk M. Incidence of goiter in children of the Tamobrzed district and environmental factors [abstract]. *Endocrinol Pol* 1992;43:12-7.
18. Phillips ID, Becks GP, Logan A, Wang JF, Smith C, Hill DJ. Altered expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding proteins during rat thyroid hyperplasia and involution [abstract]. *Growth Factors* 1994;10:207-22.
19. Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. En: Ingbar SH, Braverman LE (eds). *The thyroid*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott, 1986:625-33.

20. Larsen PR. The thyroid. En: Wyngaarden JB, Smith LLH, Bennett JC, eds. Cecil textbook of medicine. 19 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1248-71.
21. Gras C, Hellec C, Spiegel A, Chungue E, Boutin JP, Cardines R, et al. Goiter in Tahiti [abstract]. *Med Trop Mars* 1992;52:57-61.
22. Katugampola SL, Balasuriya S, Fernando MA. Prevalence of goiter in a rural community in Sri Lanka [abstract]. *Asia Pac J Public Health* 1992;6:182-7.
23. Wolde-Gebriel Z, Demeke T, West CE, VanderHaar F. Goitre in Ethiopia. *Br J Nutr* 1993;69:257-68.
24. Hsiao YL, Chang TC. Prevalence of goiter in Taiwanese adults: a preliminary study [abstract]. *J Formos Med Assoc* 1995;94:1979.
25. Wong GW, Leung SS, Kwok MM, Openheimer SJ. Goitre in Southern Chinese children in Hong Kong [abstract]. *Ann Trop Paediatr* 1995;15:27-31.
26. Syrenicz M, Syrenicz A, Gozdzik J, Pynka S, Czekalski S. Frequency of goiter in children and adolescents in the Szczecin region [abstract]. *Endocrinol Pol* 1992;43:38-46.
27. Foley TP. Goiter in adolescents. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1993;22:593-606.
28. Glinoe D, Lemone M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem. *Thyroid* 1992;2:65-70.
29. Castelli V. Hypothyroidism and simple goiter in pregnancy [abstract]. *Recenti Prog Med* 1994;85:190-5.
30. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *Engl J Med* 1994;331:1072-8.
31. Amaro Méndez S. Bocio. En: Breve historia de la endocrinología. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1975:67-73.
32. Schaaf L, Trojan J, Helton TE, Usadel KH, Magner JA. Serum thyrotropin (TSH) heterogeneity in euthyroid subjects and patients with subclinical hypothyroidism: the core fucose content of TSH-releasing hormone-released TSH is altered, but not the net charge of TSH. *J Endocrinol* 1995;144:561-7.
33. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM. A comparison of plasma thyrotropin levels in patients with diffuse and nodular non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976;42:973-6.
34. Foz M. Tiroides: introducción anatomofisiológica. Bocio Simple. En: Balibrea Cantero JL, Tratado de Cirugía. 1 ed. Barcelona: Ediciones toray, 1989:1364-73.
35. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocrin Rev* 1993;14:401-23.
36. Rendell M, Salmon D. Chemical hyperthyroidism: the significance of elevated serum thyroxine levels in L-Thyroxine treated individuals. *Clin Endocrinol* 1985;22:693-700.
37. Petersen K, Bengtsson C, Lapidus L. Morbidity, mortality and quality of life for patients treated with L thyroxine. *Arch Intern Med* 1990;150:2077-81.
38. Kaufman SC, Gross GP, Kennedy DL. Thyroid hormone use: trends in the USA from 1960 through 1988. *Thyroid* 1991;1:285-91.
39. Hitze G, Emrich D, Kobberling J. Therapy of endemic goitre: controlled study on the effect of iodine and thyroxine. *Horm Metabol Res* 1985;17:362-5.
40. Hintze G, Emrich D, Kobberling J. Treatment of endemic goiter due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both results of multicenter trial. *Eur J Clin Invest* 1989;19:527-34.
41. Cohen JH, Ingbar SH, Braverman LE. Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocrin Rev* 1989;10:113-24.
42. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1995;24:663-710.
43. Finucane P, Anderson C. Thyroid disease in older patients. Diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 1995;6:268-77.
44. Sawing CT. Thyroid dysfunction in older persons. *Adv Intern Med* 1991;37:223-48.
45. Fazio S, Biondi B, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of B-Blockade. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995;80:2222-6.
46. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, Block JE, Friedlander AL, Genant HK. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J M* 1991;91:5-14.
47. Bistrop C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow up. *Clin Endocrinol* 1994;40:323-7.
48. Greer MA, Astwood EB. Treatment of simple goiter with thyroid. *J Clin Endocrinol Metabol* 1953;3:1312-31.

49. Badillo J, Shimaoka K, Lessmann EM, Marchetta FC, Sokal JE. Treatment of nontoxic goiter with sodium liothyronine. a double-blind study. *JAMA* 1963;184:151-8.
50. Gutteridge DH, Orell SR. Non-toxic goitre: Diagnostic role of aspiration cytology, antibodies and serum thyrotropin [abstract]. *Clin Endocrinol* 1978;9:505-14.
51. Doniach D, Bottazzo GF, Russell RCG. Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol Metabol* 1979;8:63-80.
52. Ashcraft MW, vanHerle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration *Head Neck Surg* 1981;3:297-322.
53. Perrild H, Hansen JM, Hegedus L, Rytter L, Holm B, Gundtofte E, Hohansen IK. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasoni scanning. *Acta Endocrinol* 1982;100:382-7.
54. Olbricht T, Schmitka T, Benker G, Mellinghoff U, Reinwein D. Ultrasonic determination of thyroid volume in non-toxic goitre: treatment with thyroxine versus iodide [abstract] *Acta Endocrinol* 1984;105:81.
55. Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, Hansen JM, Perrild H, Relationship between thyroid volume and serum thyroglobulin during long-term suppression with triiodothyronine in patients with diffuse non-toxic goitre. *Acta Endocrinol* 1984;105:184-9.
56. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, van Trotsenbur P, Smits NJ, vanderGaag RD The long term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol* 1989;31:193-9.
57. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Toubert JL. Comparison of placebo with L. Thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990;336:193-7.
58. Hegedus L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991;35:235-8.
59. Einnenkel D, Bauch KH, Benker G. Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 301-6.
60. Papini E, Bacci V, Panuzi C. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1993;38:507-13.
61. Pavón de Paz I, Monereo S Vega B, Vascones S, Elviro R. Tratamiento con levotiroxina del nódulo tiroideo solitario. *Endocrinología* 1996;43(1):13-5.

Recibido: 8 de mayo de 1998. Aprobado: 19 de julio de 1999.

Dr. *Mayque Guzmán Cayado*. Hospital General "Ciro Redondo", Artemisa, La Habana, Cuba.