

# CONCENTRACIONES SERICAS DE LA TIROXINA (T4) Y DE LA TRIYODOTIRONINA (T3) EN SUJETOS SANOS Y EN PACIENTES CON DISFUNCION TIROIDEA (\*)

Alfonso Pajuelo E. (\*\*), Isaac Crespo R.

## RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos en la medición de las concentraciones séricas de tiroxina (T4), por una técnica de ligazón proteica competitiva, y de la triyodotironina (T3), por una técnica de radioinmunoensayo, empleando como separador columnas de Sephadex, en un grupo de sujetos normales y en pacientes con alteración funcional de la glándula tiroidea. Se realizó la medición de la tiroxina sérica en 61 sujetos clínicamente eutiroides, obteniéndose un valor promedio de  $7.4 \pm 1.9$  ug/100 ml de suero ( $\bar{x} \pm 1$  DS) y un rango de 4.1 a 11 ug/100 ml. En un grupo de 16 pacientes clínicamente hipertiroideos se obtuvo un valor promedio de  $19.8 \pm 6.8$  ug/100 ml de suero ( $\bar{x} \pm 1$  DS) con un rango de 12 a 39 ug/100 ml y en 11 sujetos hipotiroideos  $2.4 \pm 1.4$  ug/100 ml ( $\bar{x} \pm 1$  DS) con un rango de 0.2 a 4 ug/100 ml.

En cuanto a la medición de triyodotironina, T3 (3,5,3' triyotironina) en 52 sujetos clínicamente eutiroides se obtuvo un promedio de  $157 \pm 21$  ng/100 ml de suero ( $\bar{x} \pm 1$  DS), con un rango de 110 a 225 ng/100 ml. En 14 pacientes hipertiroideos el valor promedio fue de  $572 \pm 349$  ng/100 ml y un rango de 275 a 1360 ng/100 ml, y en 9 pacientes clínicamente hipotiroideos el valor promedio fue de  $60 \pm 21$  ng/100 ml y un rango de 35 a 85 ng/100 ml.

Se observó un caso que por sus características clínicas correspondía a un bocio nodular tóxico y en el cual inicialmente sólo se halló aumentada la cifra de triyodotironina sérica de acuerdo a nuestros datos, no así los otros parámetros de función tiroidea efectuados.

Consideramos que nuestro estudio es una aplicación en nuestro medio de estas nuevas pruebas que constituyen mediciones útiles para el diagnóstico de los trastornos funcionales de la glándula tiroidea y permiten una mayor precisión del mismo, con menos interferencias medicamentosas u otras y al mismo tiempo hace posible el diagnóstico de ciertos casos poco comunes de hipertiroidismo por aumento solamente de la triyodotironina sérica, a lo que se ha dado en llamar hipertiroidismo o tirotoxicosis a T3. (Acta Médica Peruana 6: 108-112, 1979).

(\*) Trabajo presentado en parte en el IX Congreso Panamericano de Endocrinología, Quito, Ecuador, Nov. 1978.

(\*\*) Jefe del Departamento de Endocrinología del Hospital Militar Central y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

## SUMMARY

These are the results obtained by measuring the serum concentration of total thyroxine, T4, using a competitive protein binding (CPB) technic and triiodothyronine, T3 (3, 5 triiodo-L-thyronine), with a radioimmunoassay technic employing Sephadex columns to separate the thyronines.

We measured the serum thyroxine in 61 normal subjects obtaining an average of  $7.4 \pm 1.9$  (1 SD) ug/100 ml of serum (range 4.1 - 11 ug/100 ml); a group of 16 clinical hyperthyroid patients had an average of T4 of  $19.8 \pm 6.8$  (1 SD) ug/100 ml (range 12 - 39 ug/100 ml) and 11 hypothyroid patients had an average of  $2.4 \pm 1.4$  (1 SD) ug/100 ml of serum (range 0.2 - 4 ug/100 ml).

The serum concentration of triiodothyronine (T3) performed in 52 normal subjects was  $157 \pm 31$  (1 SD) ng/100 ml of serum (range 110 - 225 ng/100 ml).

In 14 hyperthyroid patients the average was  $572 \pm 349$  (1 SD) ng/100 ml (range 275 - 1360 ng/100 ml) and in 9 hypothyroid patients the average was  $60 \pm 21$  (1 SD) ng/100 ml of serum (range 35 - 85 ng/100 ml).

A case is reported with the clinical characteristics of a toxic nodular goiter in which initially we found only increased amount of serum triiodothyronine and no in other parameters of thyroid function. We think that this could be a case of T3 thyrotoxicosis, perhaps transitory to the more common type of hyperthyroidism.

The measurement of these hormones has given us a more precise understanding of the functional thyroid status of the patients in our hospital.

## INTRODUCCION

Hasta hace poco la medida del yodo ligado a la proteína constituía la forma más útil de medir en forma indirecta la hormona tiroidea circulante y consecuentemente su alteración nos orientaba en la evaluación funcional de esta glándula. Aparte de ésta, existían numerosos métodos para evaluar el metabolismo del yodo mediante la administración de dosis trazadoras de yodo radiactivo, tales como, la captación de yodo radiactivo (I-131), medidas del intercambio de yodo de la glándula, su excreción urinaria, la medida de yodo marcado unido a la proteína, estudios gramangráficos y otros, todo lo cual ha

traído muchas veces más confusión que utilidad práctica al clínico que tenía que interpretar todos estos estudios para valorar a su paciente en quien sospechaba una alteración funcional tiroidea. Por otra parte la medición del yodo ligado a la proteína podía estar falseada por medicación yodada, especialmente en su forma orgánica, como aquéllas que se emplean para los estudios radiográficos; varios otros compuestos también podían alterar esta prueba (1).

El advenimiento de las técnicas de radioinmunoensayo y de ligazón proteica competitiva nos han dado métodos más directos, sujetos a menos variaciones por factores exógenos y endógenos, en los que se trata de medir las hormonas realmente activas en el torrente sanguíneo (2, 3, 4, 5, 6). Estas técnicas las hemos empleado para evaluar a un grupo de sujetos normales y pacientes con alteración funcional tiroidea, apelando tanto al criterio clínico como a métodos auxiliares más tradicionales, que acudieron al Departamento de Endocrinología del Hospital Militar Central de Lima. Creemos que estas determinaciones perfeccionan nuestras posibilidades diagnósticas en estos pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

Se efectuaron las mediciones empleando columnas de Sephadex G-25 (Pharmacia Fine Chemicals) en medio altamente alcalino para separar tanto la tiroxina como la triyodotironina, ya que en un medio así las hormonas del suero son desplazadas de su ligazón proteica y ligadas al Sephadex. Se emplearon para las pruebas cajas de reactivos Thyrolute y Seralute de la casa Ames Company, Inc. Elkhart, Indiana.

Para el caso de la tiroxina (T4) se empleó la técnica descrita por Braverman y col. (7). Las reacciones se llevan a cabo en pequeñas columnas de material plástico conteniendo el Sephadex, equilibrado con NaOH 0.1 N para lograr un pH mayor de 11. Una cantidad definida de suero (0.1 ml) se mezcla con un pequeño volumen de una solución alcalina de T4 marcada con I-125 sobre la superficie de la columna. Esta mezcla se deja penetrar en la columna, donde el alto pH da como resultado la ruptura de la unión de la proteína sérica de su proteína ligadora, dejando libre a la tiroxina para su unión con el Sephadex. Las proteínas séricas en solución ahora exentas del T4 entran en el volumen que se filtra de la columna. Esta se lava luego con buffer de barbital, pH 8.6, 0.075 M. Esto sirve para eluir las proteínas séricas, lavar el yoduro-125 libre de la columna y bajar el pH hacia 8.6. Se mide luego la radiactividad de la columna en un contador de centelleo de tipo pozo. Una solución de globulina alfa humana disuelta en buffer de barbital se aplica luego a la columna, donde al pH 8.6 la ligazón de la tiroxina a las proteínas en la mezcla de la globulina alfa es favorecida sobre la ligazón al Sephadex. Luego se lava nuevamente la columna con buffer de barbital, eluyendo la globulina alfa ligada con la tiroxina. Se cuenta nuevamente la columna para determinar la proporción de las cuentas retenidas. Esto varía directamente con la concentración de la T4 estable de la mezcla en que se está efectuando la prueba. Se traza una curva

standard con los valores del porcentaje de retención que resultan de la aplicación de suero conteniendo concentraciones conocidas de tiroxina. La concentración de tiroxina (T4) de la muestra de suero desconocida se lee de la curva standard.

En algunos casos se efectuó la determinación de la tiroxina normalizada (T4 N) por la técnica de Abreu y col. (8). De acuerdo a ella, una vez que se ha completado las dos determinaciones de la radiactividad de la columna, en que se ha medido la tiroxina total como se ha descrito previamente, la parte inferior de la columna se tapa. Una pequeña cantidad del suero del paciente (0.02 ml) y 0.5 ml de buffer de barbital a un pH 8.6 (el mismo que se ha usado para medir la tiroxina total) se añade a la misma columna usada para la determinación de la T4 del paciente, se agita suavemente y se deja drenar durante tres minutos. Así la cantidad que permanece en la columna que es eluida será directamente proporcional a la afinidad de ligazón de T4 del TBG (globulina ligadora de tiroxina) del paciente. La columna es luego lavada con 4 ml de buffer, colocada nuevamente la tapa y contada. Esta cuenta final dividida por la cuenta inicial da un nuevo porcentaje de retención de la T4 marcada con I-125 que se compara ya sea con un suero de un "pool" normal o con el standard de 3 ug/100 ml de T4 usado en la curva standard para medir T4. Luego se calcula la medida indirecta del índice de tiroxina libre que en este caso se ha dado en llamar tiroxina normalizada a T4 N que corrige por las variaciones que pudieran existir en la globulina ligadora de tiroxina del paciente. Los valores que dan sus autores para este índice van de 0.40 a 1.20.

Para la medición de la triyodotironina (T3) se coloca una mezcla de una cantidad definida de suero (0.2 ml) y de T3 marcada con I-125 (0.4 ml) sobre la columna de Sephadex agitándola suavemente. Al pH altamente alcalino de la columna, virtualmente todo el T3 del suero es liberado de las proteínas y retenido por el Sephadex. Las proteínas séricas son lavadas de la columna con buffer y simultáneamente el pH de la columna se reajusta. Luego es añadido el antisuero conteniendo anticuerpo altamente específico a T3. Durante el período de incubación, mientras reacciona el anticuerpo con el T3 marcado con I-125 y el no marcado, se efectúa una cuenta total del T3 marcado presente utilizando un contador gamma tipo pozo. Se lava la columna una segunda vez con buffer para eluir el complejo anticuerpo-T3, quedando retenidos en la columna de Sephadex el exceso de T3 libre marcado y del T3 sérico. Se mide nuevamente la radiactividad. La cantidad de T3 marcada (determinada por la segunda cuenta) que permanece en la columna se correlaciona directamente con la cantidad de T3 no marcada que se hallaba originalmente en la muestra de suero. Así la relación de la segunda cuenta a la cuenta inicial será alta si el nivel de T3 sérico es alto y baja si el nivel es bajo. Comparando el porcentaje de retención de una curva standard derivada de columnas procesadas con cantidades conocidas de standard de T3 altamente purificado se obtiene una medida cuantitativa de la triyodotironina (T3) sérica.

Quando se hallaron valores demasiado altos o muy bajos se repitieron las determinaciones con la mitad o un

cuarto del volumen de la muestra en el primer caso o con el doble de la muestra en el segundo.

## Pacientes

Se efectuó la determinación de T4 en 61 sujetos normales, clínicamente eutiroides de los cuales 45 fueron mujeres y 16 hombres cuyas edades fluctuaron entre 15 y 40 años de edad y en quienes otras pruebas de función tiroidea fueron normales (dosaje de yodo proteico, captación de yodo radiactivo). La determinación de T3 sérica se efectuó en 52 de estos sujetos normales, 42 mujeres y 10 hombres.

En un pequeño número de pacientes se efectuó la tiroxina normalizada (T4 N) dándose como referencia los valores normales hallados por los autores que la describieron.

Se hicieron determinaciones de T4 y T3 en 16 pacientes hipertiroideos, de los cuales 12 correspondían al sexo femenino y 4 al masculino y sus edades variaron de 16 a 76 años de edad. Estos pacientes tenían la sintomatología propia de la enfermedad y otras pruebas auxiliares (dosaje de yodo proteico, captación de yodo radiactivo) fueron elevadas de acuerdo con su afección.

Un tercer grupo, de pacientes clínicamente hipotiroideos, cuyo número fue de 11, de los cuales 10 fueron de sexo femenino y uno de sexo masculino. También el diagnóstico fue ratificado por las pruebas auxiliares antes anotadas.

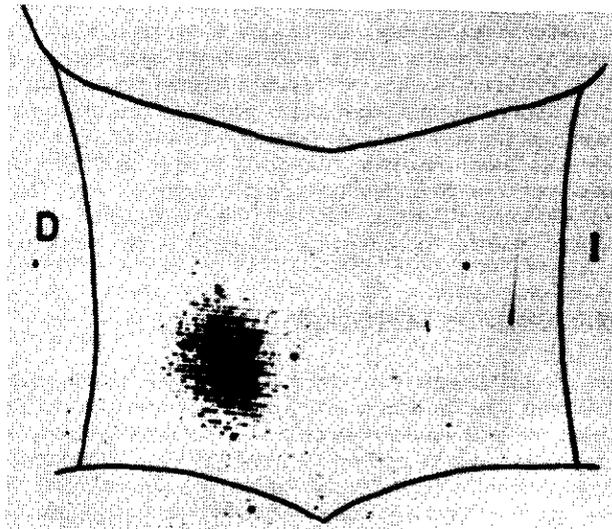
## Descripción de caso clínico

La paciente, mujer de 42 años de edad, vista por primera vez en julio de 1976, refiriendo que había notado la presencia de una tumoración en la zona correspondiente al lóbulo derecho de la glándula tiroides desde hacía 3 meses, no habiendo variado de volumen ni había notado dolor local. Al mismo tiempo aquejaba de nerviosismo, palpitations, temblor de las manos, sensación de calor excesiva y pérdida de 4 Kg. de peso, a pesar de que su apetito era exagerado. Pulso 100 al minuto, P.A. 125/70 mm Hg; la piel era caliente, húmeda y fina; los tonos cardiacos eran de fuerte intensidad. A la palpación del cuello se halló un nódulo de 4 por 4 cm de diámetro en el lóbulo derecho tiroideo, de superficie lisa, móvil e indoloro; el resto de la glándula era apenas palpable; no se halló adenopatía cervical ni otras alteraciones locales.

Con estos datos clínicos que eran muy sugerentes de hipertiroidismo se efectuaron las siguientes pruebas: captación de I-131 a las 2 horas 20.7%, a las 24 horas 46.7% de la dosis administrada y en el estudio gammagráfico se halló que la captación estaba solamente concentrada en el nódulo palpable (véase la gammagrafía de la Fig. 1); un dosaje yodo proteico fue 6.1 ug/100 ml de suero (valores normales para nuestro laboratorio de 4 a 8 ug/100 ml) y metabolismo basal + 14%, además de las pruebas de T4, T4 N y T3 que aparecen en los resultados.

La paciente no recibió tratamiento alguno durante dos meses persistiendo la sintomatología y un nuevo dosaje de yodo proteico fue de 8.2 ug/100 ml y un metabolismo basal de + 17%.

Con el diagnóstico de bocio nodular tóxico fue tratada inicialmente con drogas antitiroideas durante 3 meses con mejoría sintomática y luego intervenida quirúrgicamente, extirpándose el nódulo que fue informado por el patólogo como adenoma de tipo folicular. Posteriormente la paciente desarrolló discretos síntomas de hipotiroidismo, los que remitieron después de un tiempo, encontrándose en la actualidad asintomática y sin ninguna medicación.



## RESULTADOS

En la tabla I aparecen los resultados de las determinaciones de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en sujetos normales que fueron para la primera de  $7.4 \pm 1.9$  ug/100 ml de suero ( $\bar{x} \pm 1$  DS) y un rango de 4.1 a 11 ug/100 ml. Para el caso de la triyodotironina (T3) los valores normales fueron de  $157 \pm 31$  ng/100 ml ( $\bar{x} \pm 1$  DS) de suero y un rango de 110 a 225 ng/100 ml.

Los valores para los pacientes hipertiroideos fueron en cuanto a la tiroxina sérica  $19.8 \pm 6.8$  ug/100 ml ( $\bar{x} \pm 1$  DS) con un rango de 12 a 39 ug/100 ml y la triyodotironina sérica  $572 \pm 349$  ng/100 ml ( $\bar{x} \pm 1$  DS) con un rango de 275 a 1360 ng/100 ml.

En los pacientes hipotiroideos los valores fueron para la tiroxina sérica  $2.4 \pm 1.4$  ug/100 ml ( $\bar{x} \pm 1$  DS) con un rango de 0.2 a 4 ug/100 ml y la triyodotironina sérica  $60 \pm 21$  ng/100 ml ( $\bar{x} \pm 1$  DS) con un rango de 35 a 85 ng/100 ml.

El caso que consideramos como hipertiroidismo a T3 en un adenoma tóxico tuvo valores iniciales de T4 sérica de 10.2 ug/100 ml, índice de tiroxina normalizada (T4 N) 0.87 y T3 de 305 ng/100 ml. En la tabla II igualmente aparecen, aparte de los ya anotados, los valores de estos parámetros efectuados dos meses después en la misma paciente sin haber recibido tratamiento alguno y que fueron T4 sérica 13.1 ug/100 ml, T4 N 0.61 y T3 240 ng/100 ml.

T A B L A I

CONCENTRACIONES SERICAS DE TRIYODOTIRONINA (T3) Y TIROXINA (T4) EN UN GRUPO DE SUJETOS NORMALES Y PACIENTES CON DISFUNCION TIROIDEA

Diagnóstico +	TRIYODOTIRONINA ng/100 ml			TIROXINA ug/100 ml		
	Nº de Pa- cientes	Promedio ± 1 DS	Rango	Nº de Pa- cientes	Promedio ± 1 DS	Rango
EUTIROIDEOS	52	157 ± 31	110 - 125	61	7.4 ± 1.9	4.1 - 11
HIPERTIROIDEOS	14	572 ± 349	275 - 1360	16	19.8 ± 6.8	12 - 39
HIPOTIROIDEOS	9	60 ± 21	35 - 85	11	2.4 ± 1.4	0.2 - 4

(+) Efectuado por medios clínicos y otras pruebas auxiliares.

T A B L A II

CASO DE TIROTOXICOSIS A T3

(Paciente con bocio nodular tóxico)

	T4 *	T4-N	T3 *	PBI *	MB
Exámenes Iniciales:	10.2 ug/100 ml	0.87	305 ng/100 ml	6.1 ug/100 ml	+ 14 0/o
Dos meses después sin tratamiento:	13.1 ug/100 ml	0.61	240 ng/100 ml	8.2 ug/100 ml	+ 17 0/o

\* Concentraciones séricas hormonales

DISCUSION

Los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes tanto en la medición, de T4 como en la de T3 séricas son bastante coincidentes con los hallazgos reportados por otros autores (3, 9, 10, 11, 12) y aparecen en la tabla III que se presenta a manera de comparación.

El número de determinaciones que se han hecho en sujetos normales es también similar al reportado en otros estudios, aunque hay algunos informes con casuísticas bastante mayores, en las que se estudian, en nuestro medio, la tiroxina total por el método de la unión proteica competitiva, entre otros parámetros (13) y en otros trabajos se hacen correlaciones entre la tiroxina y la triyodotironina medidas por radioinmunoensayo en un grupo grande de pacientes tirotóxicos (14).

El número de pacientes hipertiroideos e hipotiroideos que se presentan en este trabajo es algo menor al de otros autores. Aunque estas diferencias que no son de modo alguno excesivas, son dependientes en gran medida del volumen de pacientes que se observan en determinados centros hospitalarios del extranjero y aun de nuestro país.

En este estudio se trata de la recopilación de nuestra casuística entre los años 1976 a 1978.

Hemos hallado que los valores promedio de T3 en hipertiroideos son tres y medio veces mayores que en los

sujetos normales mientras que esta diferencia es sólo dos y medio veces mayor en el promedio de T4. Esto también corroborara lo hallado por otros autores.

La amplia dispersión que se halla en la medición de la tiroxina y aún más notoria en la de la triyodotironina es debida fundamentalmente a la existencia de valores muy altos en algunas muestras, lo cual es también un hallazgo que se aprecia en otras series reportadas como se ve en la tabla III.

En cuanto al caso, que consideramos como hipertiroidismo a T3, se cumplen los diversos requisitos que se tienen en cuenta para hacer este diagnóstico, es decir, un paciente con sintomatología clínica de hipertiroidismo, es este caso de un bocio nodular tóxico, metabolismo basal algo elevado al igual que la captación de yodo radiactivo, la cifra de T4, yodo ligado a la proteína y tiroxina normalizada (T4 N) normales y T3 elevado por encima de nuestro rango normal en las primeras determinaciones efectuadas. Esto es menos notorio dos meses después sin tratamiento, pudiendo ser que se tratase de un caso que inicialmente apareciese como hipertiroidismo a T3 y que estuviera evolucionando a una forma común de tirotoxicosis con aumento de ambas hormonas, como ha sido mencionado por Hollander (15).

También podría considerarse como causa de estos

TABLE III

CUADRO COMPARATIVO DE T3 SERICO EN DIVERSOS ESTADOS TIROIDEOS SEGUN ALGUNOS AUTORES\*

Autores	Eutiroides	Hipotiroides	Hipertiroides
Gharib, y col.	172 ± 49	96 ± 44	612 ± 240
Chopra y col.	112 ± 33	40 ± 7	490 ± 42
Mitsuma y col.	138 ± 23	59 ± 9	494 ± 265
Lieblich y Utiger	145 ± 25	99 ± 24	429 ± 146
Larsen, P.R.	111 ± 23	48 ± 30	478 ± 226
Surks y col.	146 ± 24	44 ± 26	665 ± 289

\* Promedio ± 1 DS expresados en ng/100 ml de suero  
Reproducido del trabajo de revisión de Gharib (9).

cambios en la triyodotironina del caso que hacemos referencia a que el tejido tiroideo autónomo no sigue lineamientos definidos en la secreción de T3 como ha podido notar Pickardt (16).

De cualquier modo, nosotros creemos que la determinación de ambas hormonas constituye un avance positivo para la evaluación de los pacientes con disfunción tiroidea, es útil para la investigación en estados fisiológicos y con patología diversa como el estudio hecho en niños con problemas nutricionales por Graham y colaboradores (17), permite explicar mejor el estado clínico del paciente y el diagnóstico de aquellos casos de hipertiroidismo en que sólo está aumentada la triyodotironina, el llamado hipertiroidismo o tirotoxicosis a T3.

**Agradecimientos**

Al Sr. César San Román, actuari—matemático y bioestadígrafo por la excelente ayuda prestada en el análisis estadístico de los datos. Igualmente expresamos nuestro sincero agradecimiento a la Dirección del Hospital Militar Central por el aliento que en todo momento presta a la investigación médica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. **Refetoff S:** Tratamiento con hormona tiroidea: Clínicas Médicas de Norte América 59 : 1151, 1975.
2. **Murphy BEP and Pattee JC:** Determination of thyroxine

- utilizing the property of protein binding. J Clin Endocrinol Metab 24 : 187, 1964.
3. **Chopra IJ:** A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. J Clin Endocrinol Metab 34 : 938, 1972.
4. **Larsen PR, Dockalova J, Sipula D and Wu FM:** Immunoassay of thyroxine in unextracted human serum. J Clin Endocrinol Metab 37 : 177, 1973.
5. **Burman KD, Wright FD, Earll JM and Wartofsky L:** Evaluation of a rapid and simple technique for the radioimmunoassay of triiodothyronine (T3) J Nuclear Med 16 : 662, 1975.
6. **Premachandra BN:** A simple and rapid triiodothyronine in unextracted serum. J Nuclear Med 17 : 411, 1976.
7. **Braverman LE, Vagenakis AG, Foster AE and Ingbar SH:** Evaluation of a simplified technique for the specific measurement of serum thyroxine concentration. J Clin Endocrinol Metab 32 : 497, 1971.
8. **Abreu C, Vagenakis A, Azizi F, Portnay G and Braverman LE:** A single method for measuring total thyroxine and free thyroxine index in serum. J Nuclear Med 14 : 740, 1973.
9. **Garib H:** Triiodothyronine: Physiological and clinical significance. JAMA 227 : 302, 1974.
10. **Mitsuma T, Nihai N, Gershengorn MC, Hollander CS:** Serum triiodothyronine measurement in human serum by radioimmunoassay with corroboration by gas liquid chromatography. J Clin Invest 50: 2679, 1971.
11. **Lieblich J, Utiger RO:** Triiodothyronine radioimmunoassay. J Clin Invest 51: 157, 1972.
12. **Surks MI, Shadlow AR and Oppenheimer J:** A new radioimmunoassay for plasma l—triiodothyronine measurement in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clin Invest 51: 3104, 1972.
13. **Pretell EA, Llaque W, Viegas D, Egas R, Wan M:** Hormonas tiroideas en la circulación, interpretación y validez clínica. V Jornadas Peruanas de Endocrinología. Abril, 1973.
14. **Abuid J and Larsen PR:** Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. J Clin Invest 54: 201, 1974.
15. **Hollander CS, Mitsuma T, Shenkman L:** Hypertriiodothyroninemia as a premonitory manifestation of thyrotoxicosis. Lancet 2: 731, 1971.
16. **Pickardt CP, Erjardt F, Grüner J, Heinze HG, Horn K, Scriba PC:** Dtsch Med Wschr 97: 1837, 1972. Citado en: Proceeding of the III<sup>rd</sup> International Symposium of Nuclear Medicine p. 361, Praga, mayo, 1973.
17. **Graham GG, Morales E, Blizzard R:** Estudio de hormona tiroidea en niños normales y severamente desnutridos. Acta Médica Peruana 3: 97, 1974.

—————:O:—————