

ORIGINALS

CONSIDERACIONES CLINICAS SOBRE LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES EXTRATIROIDEOS EN LA EVOLUCION DE LOS DISTIROIDISMOS

J. DE LA HIGUERA.

Profesor Adjunto.

I. DURÁN MARTÍNEZ.

Ayudante de Clases Prácticas.

Facultad de Medicina de Granada.

Cátedra de Patología General.

Profesor encargado: J. DE LA HIGUERA ROJAS.

La influencia de factores extratiroideos en la génesis de los bocios y en la función tiroidea es hoy admitida por investigadores y clínicos. En otra ocasión nos ocupamos de ellos, aunque por entonces (Comunicación a la I Reunión de la Sociedad Española de Endocrinología) nos referimos en especial al factor gonadal.

En el presente trabajo intentamos poner de manifiesto la amplitud de las interrelaciones entre las diversas glándulas y la influencia sobre la evolución de diversos estados de distiroidismo.

Para ello se ha seguido la evolución clínica y los registros electroencefalográficos antes y después de la administración de diversas hormonas y fármacos. Aun cuando estos registros eléctricos se han hecho de las derivaciones clásicas, sin recurrir a las hipotalámicas, los trabajos experimentales de SAWYER, CRITCHLOW y BARRACLOUGH demuestran un marcado paralelismo entre ambos registros eléctricos.

Asimismo se ha tratado de comprobar la tesis de SHEEHAN sobre la génesis de algunos de los síntomas que aparecen en la enfermedad de su nombre y que considerábamos secundarios a la hipofunción tiroidea (por cesación del influjo tireotrópico hipofisario), y que para este autor regresarían tras la administración de cortisona. Para SHEEHAN, la tiroxina sólo actuaría elevando el metabolismo basal sin afectar a la criestesia, embotamiento mental, anemia normocítica, retención acuosa y alteraciones del E. E. G. y del E. C. G., que serían secundarios por tanto a un déficit suprarrenal.

* * *

Hemos seleccionado de nuestra casuística cuatro enfermas en las que de modo claro se manifiestan estas interrelaciones.

El caso número 1 corresponde a un cuadro de mixedema típico, tratado primero con tiroxina y después con cortisona.

El caso número 2 se refiere a una enferma en la que, tras persistente tratamiento con tiuracilo—por enfermedad de Basedow—, se desencadena de modo brusco un intensísimo y polimorfo cuadro alérgico.

La tercera historia pertenece a una enferma típica de Graves-Basedow tratada con propiltiuracilo.

Finalmente, la enferma número 4 corresponde a un hipotiroidismo primario, con reacción compensadora hipofisaria, a la que se trató con tiroxina.

Caso núm. 1. F. T. C., de veintiséis años, soltera, natural de Algarinejo (Granada). Refiere que desde hace seis meses tienen hinchazón generalizada, progresiva, especialmente en cara, manos y tobillos. Simultáneamente, disminución de orina y marcada tendencia al sueño.

Síntomas por órganos y aparatos.

Circulatorio: Disnea de esfuerzo. Palpitaciones tras el ejercicio.

Respiratorio: Tos escasa.

Digestivo: Hiporexia. Estreñimiento (3-4 días).

Genital: Menarquia a los 14 años. F. M., 28-30/4-5. Dismenorrea.

Urinario: Oliguria. Orina de color normal.

Aspecto general: Infiltración mixedematosa, más acentuada en cara, manos y pies. Piel seca, gruesa, áspera y amarillenta. Cabello desprovisto de su brillo normal. Uñas pequeñas, distróficas. Macroglosia. Hipoguesia. Hipoacusia izquierda. Voz de tonalidad baja. Aparato digestivo: Hiporexia. Hipoclorhidria histaminosensible. Estreñimiento. Aparato circulatorio: Pulso, 68, rítmico, con recuperación al esfuerzo en un minuto. T. A., 11,5/8. Tiempo brazo-pulmón, 15 segundos. Tiempo brazo-lengua, 30 segundos. Silueta cardíaca, global e intensamente aumentada, predominando la dilatación de cavidades izquierdas. E. C. G.: Voltaje muy escaso en las tres derivaciones. Sistema nervioso: Somnolencia. Apatía. Criestesia. Parquedad y lentitud de movimientos. Escasa capacidad ideatoria. Datos metabólicos: Metabolismo basal, —21 por 100. Colesterina, 340 mg. por 100. Iodo proteico, 2,5 gammas por 100. Curva de glucemia, 90-115-118. Proteínas plasmáticas totales, 6,4 gr. por 100 c. c. A, 3,8. G, 2,2 (0,65-0,95-0,6).

Sangre: H., 3.400.000. Hgb., 70. V. G., 1,02. Leucocitos, 5.150 (N., 61. F., 14. E., 4. B., 0. M., 2. L., 19). Velocidad de sedimentación, 15-46.

Sistema endocrino: Radiografía de silla turca, normal. Test de Thorn, 157-43. Microlegrado, Shorr y moco cervical, normales, así como el ritmo catamenial. Signos oculares de Leyden, Möbius y Gräfe, positivos.

El electroencefalograma realizado antes del tratamiento muestra en todas las derivaciones ondas muy rápidas, de unos 20 a 25 ciclos por segundo, y de escásimo voltaje. Después de la hiperventilación, de dos minutos de duración, permanece este mismo ritmo en todas las derivaciones, excepto en ambas centro-occipitales, cuyo ritmo se lentifica hasta hacerse de 10 ciclos por segundo, permaneciendo muy bajo su voltaje.

Estamos, pues, ante un caso de hipotiroidismo primitivo típico, como lo demuestra la integridad de la función gonadal, el test de Thorn (con adrenalina) positivo

y la iniciación de los signos oculares por incremento de la T. S. H.
Se somete la enferma a un tratamiento con tiroxina (1 mgr. diario) durante dos meses, obteniéndose notable mejoría:
1.º Cambio completo en el estado general y aspecto de la enferma, habiendo disminuido de peso notable-

- 4.º Buen apetito. Deposiciones en número y aspecto normales.
- 5.º Orina con tendencia a la poliuria.
- 6.º Desaparición de la somnolencia. No insomnio. Mayor viveza de movimientos. Reacciones psíquicas normales.
- 7.º Reducción acusada de la silueta cardíaca. Pulso,

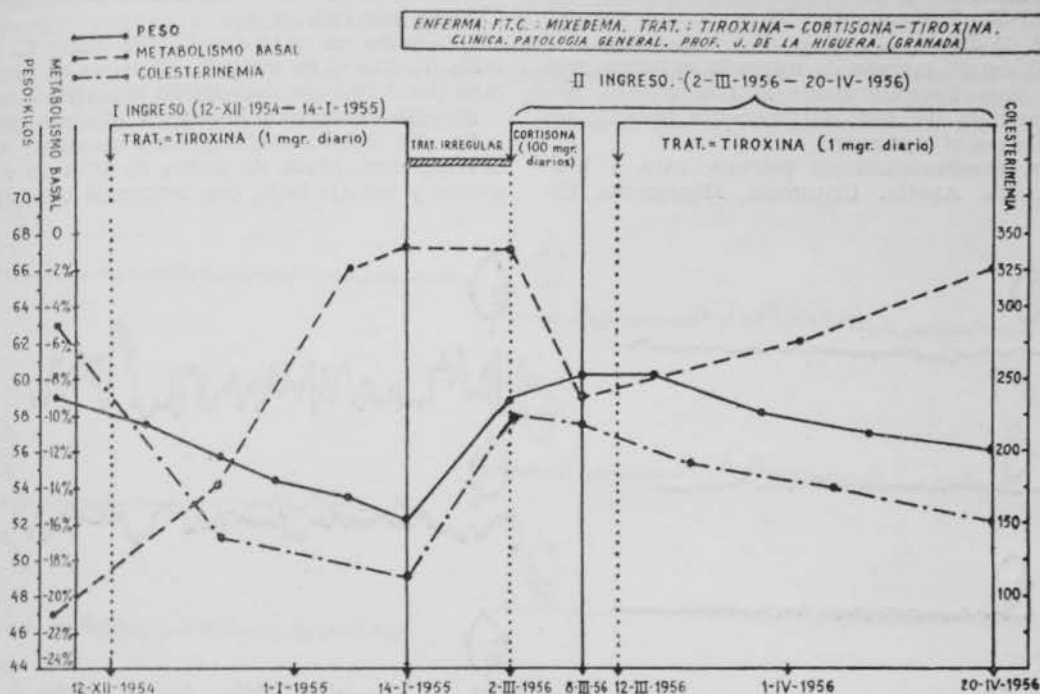


Fig. 1.—Evolución del peso, M. B. y colesterinemia, en la enferma número 1.

mente (de 59 kilos que pesaba al comienzo del tratamiento ha descendido a 52,2 kilos).

2.º Desaparición de la infiltración mixedematosa.

3.º La piel ha adquirido coloración normal, habiéndose tornado más fina, menos gruesa y desapareciendo la criestesia.

90, rítmico. Tiempo brazo-pulmón, 7 segundos. Brazo-lengua, 15 segundos. Ha aumentado el voltaje electrocardiográfico notablemente sin llegar a ser normal.

8.º El número de hematies ha ascendido a 4.000.000.

9.º Metabolismo basal, —1 por 100. Colesterina, 105 mg. por 100 c. c. Curva de glucemia, 90-120-80.

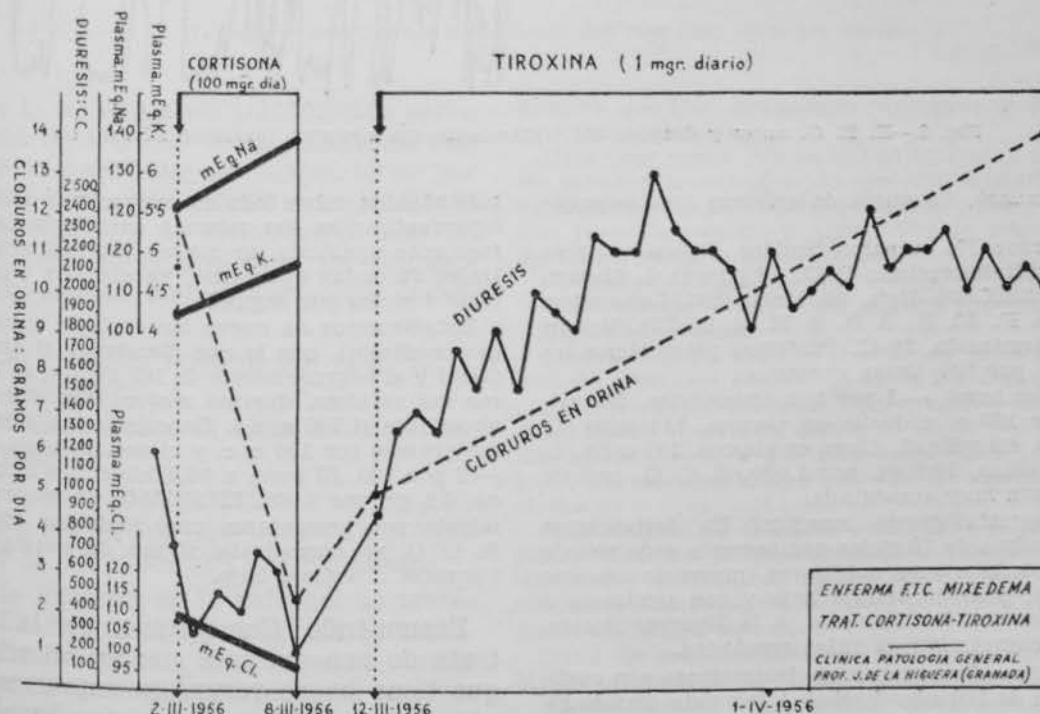


Fig. 2.—Evolución de diuresis, sodemia, cloremia, kaliemia y cloruros en la orina de la enferma número 1.

10.º El electroencefalograma muestra grandes variaciones: Ritmo de fondo abolido en todas las derivaciones, excepto en C. O. D., que lo conserva perfectamente. Ese ritmo normal ha sido suplantado por ondas amplias, irregulares en cuanto a ritmo y amplitud, que se hace más ostensible en hemisferio izquierdo. A la hiperventilación se acusan más las características electroencefalográficas expuestas. En 5.ª derivación, artefactos del aparato.

Alta el 22-I-55. Tratamiento: Tiroxina, 0,5 mg. 15 días; 0,25 mg. 45 días.

El 17 del II del 56 ingresa de nuevo la enferma, que ha realizado muy irregularmente el tratamiento, habiéndolo suspendido del todo últimamente durante un mes. Su estado era el siguiente:

Infiltración mixodematosas en piernas, cara y brazos. Somnolencia. Apatía. Criestesia. Hipotermia (35

pecto a la remisión de los síntomas de hipotiroidismo son negativos, pues:

- 1.º La infiltración mixodematosas se ha acusado.
- 2.º Ha incrementado el peso en 500 gr. (59,5 kilos).
- 3.º Se ha presentado insomnio pertinaz.
- 4.º No se ha modificado la criestesia.
- 5.º El metabolismo basal ha descendido hasta —9 por 100.
- 6.º La colesterinemia no se ha modificado apenas: 218 mg. por 100.
- 7.º Sodio en plasma, 139 mEq./L. Potasio, 4,8 mEq./L. Cloro, 98 mEq./L. Cloruros en orina, 11,5 gramos por 1.000. La diuresis ha descendido a 200 c. c.
- 8.º Ha descendido el voltaje electrocardiográfico.
- 9.º El electroencefalograma muestra: En todas las derivaciones, ritmo de ondas de 10 a 12 ciclos por segundo y voltaje bajo, con tendencia constante a ritmos

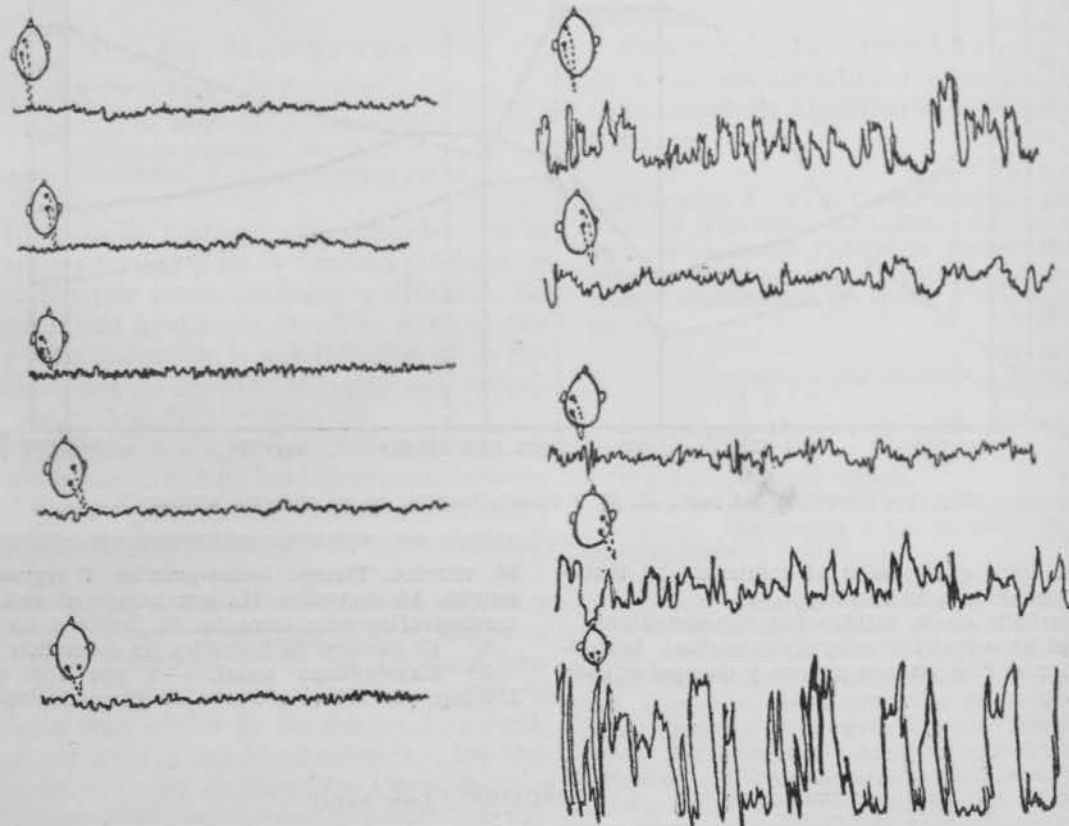


Fig. 3.—E. E. G. antes y después del tratamiento con tiroxina (enferma número 1).

grados en axilas). Se queja de cefaleas fronto-occipitales.

Peso, 59 kilos. No se palpa tiroides. Signos oculares positivos. Exoftalmometría: O. D., 18 mm. O. I., 18 mm. Sangre: H., 3.600.000. Hgb., 66. V. G., 0,91. Leucocitos, 4.000 (N., 40. F., 20. E., 0. B., 0. M., 4. L., 35). Velocidad de sedimentación, 18-42. Proteínas plasmáticas totales, 5,6 gr. por 100. Orina normal.

Metabolismo basal, —1 por 100. Colesterina, 226 miligramos por 100 c. c. Sodio en plasma, 114 mEq./L. Idem potasio, 4,2 mEq./L. Cloro en plasma, 107 mEq./L. Cloruros en orina, 10,8 gr. por 1.000. E. C. G., voltaje normal. Silueta muy aumentada.

El electroencefalograma muestra: En derivaciones posteriores, ritmo de 10 ciclos por segundo y de voltaje normal; en derivaciones anteriores, presencia de este mismo ritmo, pero de voltaje bajo y con tendencia a ritmos rápidos de 15 a 20 ciclos. A la hiperventilación, las mismas características antes reseñadas.

En esta situación se inicia un tratamiento con cortisona a razón de 100 mg. diarios. A los siete días se interrumpe por encontrarse peor la enferma. Al suspenderse el tratamiento, los resultados obtenidos con res-

más rápidos, sobre todo en derivaciones anteriores. A la hiperventilación, las mismas características, pero con frecuente aparición en ambas derivaciones fronto-centrales de ondas aplanadas, ya aisladas o en trenes, de unos 4 ciclos por segundo.

Establecemos de nuevo las dosis de tiroxina (1 miligramo diario), con lo que disminuye el abotamiento facial y el engrosamiento de las manos; se hacen menores las cefaleas, duerme mejor y la diuresis se hace abundante (1.700 c. c.). La colesterina desciende a 150 miligramos por 100 c. c. y el metabolismo basal baja a —2 por 100. El peso, a 56,5 kilos. Los cloruros en orina, 6,8 gr. por 1.000. El 10-IV-56 se suspende el tratamiento por presentarse unos síntomas angoroides. El E. C. G. no demostraba signos de anoxia miocárdica. Persistía el voltaje bajo.

Resumiendo: Como vemos por la historia, se trata de una enferma con un mixedema típico que tiene buena respuesta suprarrenal medida por el test de Thorn y sin que haya participación gonadal en la génesis de su hipotiroidismo.

La cifra de yodo proteico era muy baja, así como del metabolismo basal, mientras era muy elevada la colesterinemia.

Se le instaura un tratamiento tiroxínico (1 miligramo diario durante dos meses), con lo cual regresa todo su cuadro clínico, y modificándose hasta llegar a la normalidad los registros electrocardiográfico y electroencefalográfico.

La enferma suspende espontáneamente el tratamiento e ingresa de nuevo en nuestro Servi-

Caso núm. 2. F. C. D., de cuarenta y siete años, casada, natural de Gimena de la Frontera (Cádiz). Fecha de ingreso: 6-XII-1948.

Desde los quince años, coincidiendo con la menarquia, nota la aparición de un pequeño bocio. A partir de los veinte años aparece cefalea biparieto-frontal, nerviosismo, disnea de esfuerzo y palpitations, síntomas todos que se hacían más intensos durante la fase premensual. Diecisiete años más tarde (a los 37 de edad), junto con la agravación de los síntomas referidos y el mayor abultamiento del cuello, aparecen trastornos menstruales: hipermenorrea, en ocasiones dos veces al mes. En otras no se presentaba la hemorragia catamenial.

Hace un año que viene tratándose con tiuracilo, me-

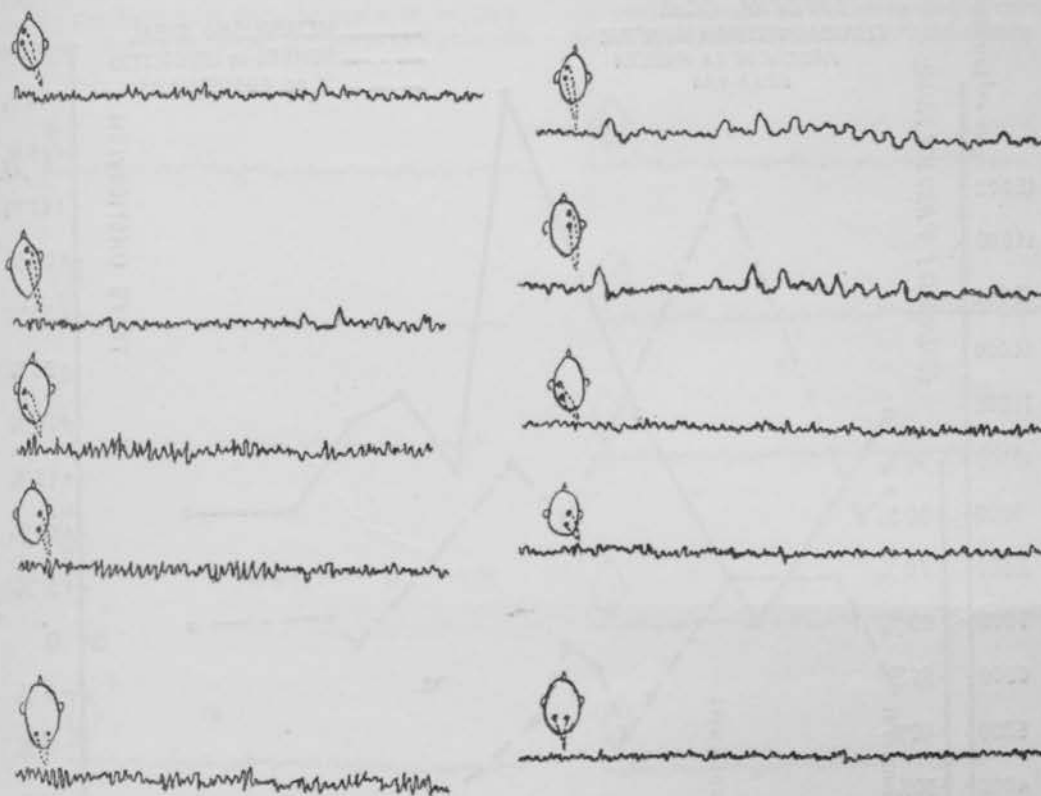


Fig. 4.—E. E. G. antes y después del tratamiento con cortisona (enferma número 1).

cio, donde se la somete a un tratamiento cortisonico a razón de 100 mg. diarios durante una semana, tras la que hubo de suspenderse por empeoramiento del cuadro. Tras el tratamiento con cortisona aumentó la infiltración mixeomatosa y el peso de la enferma. La diuresis descendió, elevándose simultáneamente la so-

demia.

La actividad eléctrica medible por el E. E. G. y el E. C. G. disminuyó.

No tuvo modificaciones la cifra de colesterina y la criestesia.

Apareció un insomnio pertinaz.

En el cuadro I y en las figuras 1, 2, 3 y 4 podemos seguir la evolución del cuadro clínico.

De nuevo se instaura en la enferma un tratamiento tiroxínico con el que regresa la sintomatología, presentándose, sin embargo, crisis de dolor precordial sin manifestaciones electrocardiográficas que nos indicasen una posible anoxia miocárdica.

dicación que hizo desaparecer o mejorar la mayor parte de sus molestias.

Hace tres meses, edema súbito en cuello, tórax y labio inferior, acompañado de erupción urticariforme generalizada y de un cuadro de disnea, pitos y febrícula. Con fases de mejoría y agravación de estos síntomas ha venido hasta la actualidad.

Circulatorio: Palpitations. Disnea de esfuerzo.

Respiratorio: Tos. Fatiga. Alguna expectoración.

Digestivo: Normal.

Genital: En los últimos tres meses le ha faltado un período. Cantidad abundante (dura 3-4 días).

Antecedentes familiares: Padre, muerto con ochenta años. Madre, muerta de cáncer de útero. Dos hermanos, uno muerto, n. s., y uno vive sano. Marido, v. s. Tres hijos, dos muertos, n. s., y uno v. s. Un aborto de cuatro meses.

Exploración: Se trata de una enferma delgada con piel y mucosas pálidas. Dentadura protésica. Lengua saburral y despapilada en los bordes. Exoftalmos de mirada brillante. Signos oculares positivos. Ligera conjuntivitis. Visión normal.

Bocio de mediano tamaño, de consistencia elástica. Mayor crecimiento de lóbulo derecho.

Edema de base de cuello que se extiende a tórax.

Tórax: Respiratorio: Roncus y sibilancias en ambos planos y hemitórax. Corazón: Tonos puros, 80 p. p. m.

Cada 15-20 pulsaciones falta una. Soplo sistólico suave en foco pulmonar. T. A., 11/7.

Abdomen blando, sin puntos dolorosos. Se percute hígado a dos traveses. Se palpa bazo tres traveses de dedo bajo el reborde costal.

S. N.: Reflejos normales. Dermografismo intensamente positivo en toda la superficie cutánea.

Peso, 52,5 kilos. Talla, 1,59 metros. Sangre: Hematíes, 4.380.000. Hgb., 85. V. G., 1. Leucocitos, 9.500. N., 37. F., 2. E., 47. B., 0. M., 1. L., 13. Orina normal. Metabolismo basal, + 19 por 100. E. C. G.: Voltaje bajo. Bloqueo auriculo-ventricular de primer grado. Exploración ginecológica: Genitales externos, atrofia senil. Escasa pilificación del monte de Venus. Vagina: Ligeramente

siendo su estado al finalizar el siguiente: Se encuentra mejor. No tiene urticaria ni edemas. Tiene 6.300 leucocitos con 17 por 100 de eosinófilos. V. de S., 23-42. El metabolismo basal ha llegado a + 13 por 100. El pulso, que al suspender el tiuracilo llegó a una media de 102, ha descendido a 92 p. p. m. Se dieron en total 3.600 r. (1.800 en cada campo).

Se trata, en resumen, de una enferma con sintomatología típica de hipertiroidismo exoftálmico tipo Basedow que vino a nuestro Servicio en el año 1948 tras haber sido tratada durante más de un año con tiuracilo y que presentaba

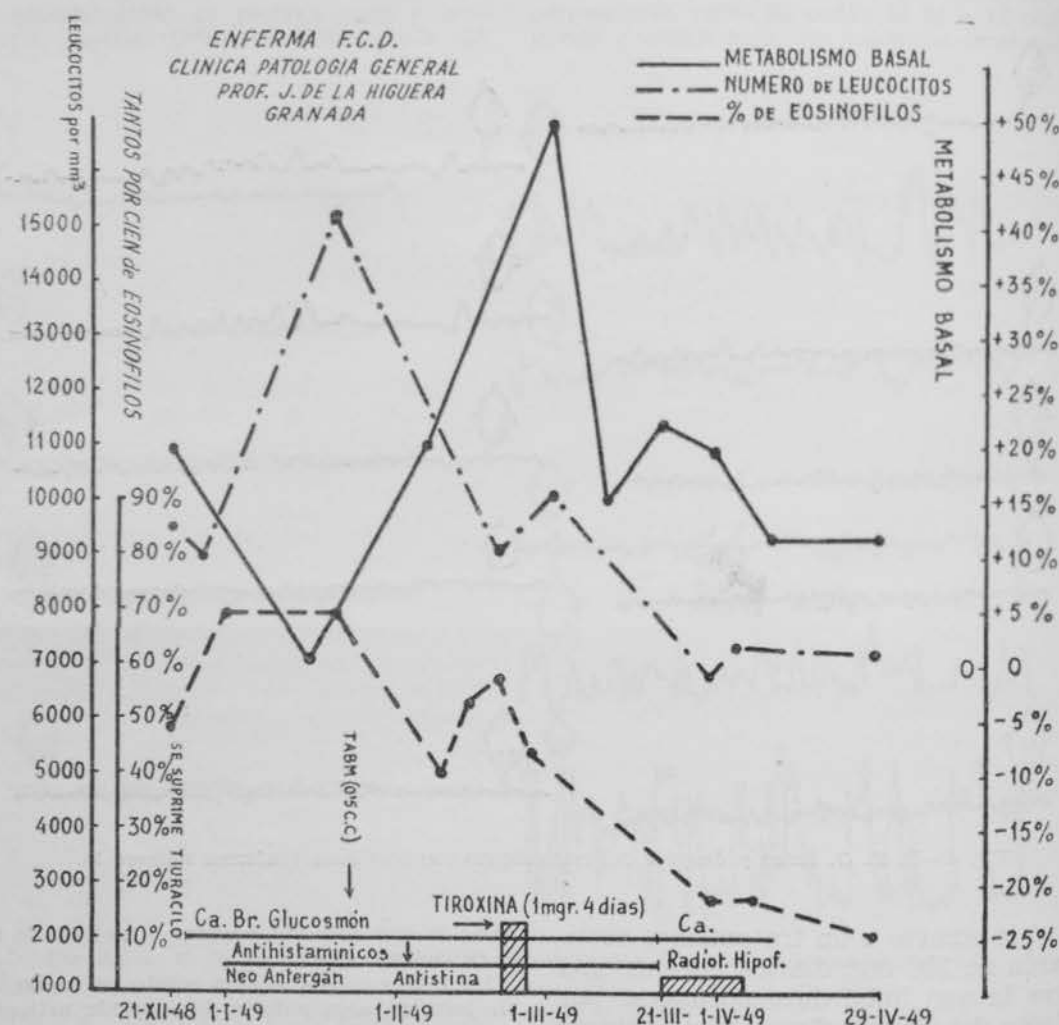


Fig. 5.—Evolución de la cifra de eosinófilos, leucocitos y M. B. de la enferma número 2.

atrofia. Utero: Cuello engrosado y duro con pólipos pediculados. Anejos, atrofia. Retracción esclerosa de ambos parametrios.

Radiografía de silla turca: Ligeramente aumentada.

Se suspende el tratamiento tiuracílico y se inicia una medicación antialérgica (Ca, Br, antihistamínicos). Se obtiene mejoría transitoria de edemas y brotes de urticaria, pero la eosinofilia se mantiene muy intensa (véase gráfica adjunta). El metabolismo basal varía en escasa proporción.

Los accidentes alérgicos siguen repitiéndose, y estudiados los alimentos desencadenantes éstos resultan ser: Pan, ++. Patata, ++. Arroz, ++. Leche, ++. Huevos, ++. Plátano, ++++. Carne de vaca, ++++. Carne de cordero, ++++. Pescado blanco, ++. Pescado azul, ++++. Mariscos, ++++.

Con los antihistamínicos y después con tiroxina se continúa hasta el 21-III-49, en que se da la primera sesión de radioterapia de hipófisis. En total, 14 sesiones,

un cuadro de comienzo brusco con aparatosa sintomatología alérgica multiforme.

En esta enferma destaca la elevadísima cifra de eosinófilos, que se modifica notablemente con la suspensión del tiuracilo, administración de antihistamínicos y tiroxina, y finalmente con la radioterapia de la hipófisis. Paralelamente al descenso de la cifra de eosinófilos disminuyó la sintomatología alérgica, como podemos observar en la figura 5.

Caso núm. 3. M. M., R., de veintiocho años, casada natural de Huétor Santillán (Granada).

Ingresa la enferma en la Sala el 23-III-56 aquejada de la siguiente sintomatología: Cefalea biparieto-frontal intensa. Astenia. Adelgazamiento. Irritabilidad. Insomnio. Moderada disnea de esfuerzo.

Por aparatos:

Respiratorio: Normal.

Circulatorio: Disnea de esfuerzo. Palpitaciones.

Digestivo: Anorexia. Ritmo intestinal normal.

Genital: Menarquia a los quince años. F. M., 28/5-6.

Enferma de mediana nutrición, coloración normal en piel y mucosas. Lengua saburral. Periodontitis. Exoftalmos bilateral intenso (22 mm. en ambos ojos). Ligera anisocoria de predominio izquierdo. Campo visual, normal en ambos. Fondo de ojo sensiblemente normal en ambos. Signos oculares (Leyden Möbius, Gräfe y Dalrymple) muy positivos. Bocio moderado de superficie lisa, consistencia elástica, uniforme y bilateral. Es pulsátil y se aprecia un soplo sistólico en su polo superior. Maniobra de Bécquard, negativa. Dermografismo local muy positivo.

Respiratorio: Sin hallazgos patológicos a la exploración. Circulatorio: Tonos eréticos. Refuerzo del primero

El metabolismo basal permanece en + 27 por 100, la colesteroína incluso ha descendido a 129 mg. por 100 c. c., no habiendo variado el exoftalmos en este tiempo (O. D., 22 mm.; O. I., 22 mm.). Ha aumentado un kilo de peso (60 antes de comenzar el tratamiento y 61 a los 18 días del mismo).

Clinicamente ha notado mejoría de la cefalea, se ha reducido el nerviosismo y ha desaparecido el insomnio. El pulso se ha normalizado. No se ha modificado el tamaño del bocio ni el edema pretibial.

Caso núm. 4. P. M. A., de cuarenta y tres años, casada, natural de Montillana (Granada).

Ingresa la enferma en marzo de 1956. Desde hace un año aqueja la sintomatología siguiente: Cefalea intensa, continua, que se extiende desde occipucio a ambas sienes de forma selectiva. Ultimamente ha aumentado

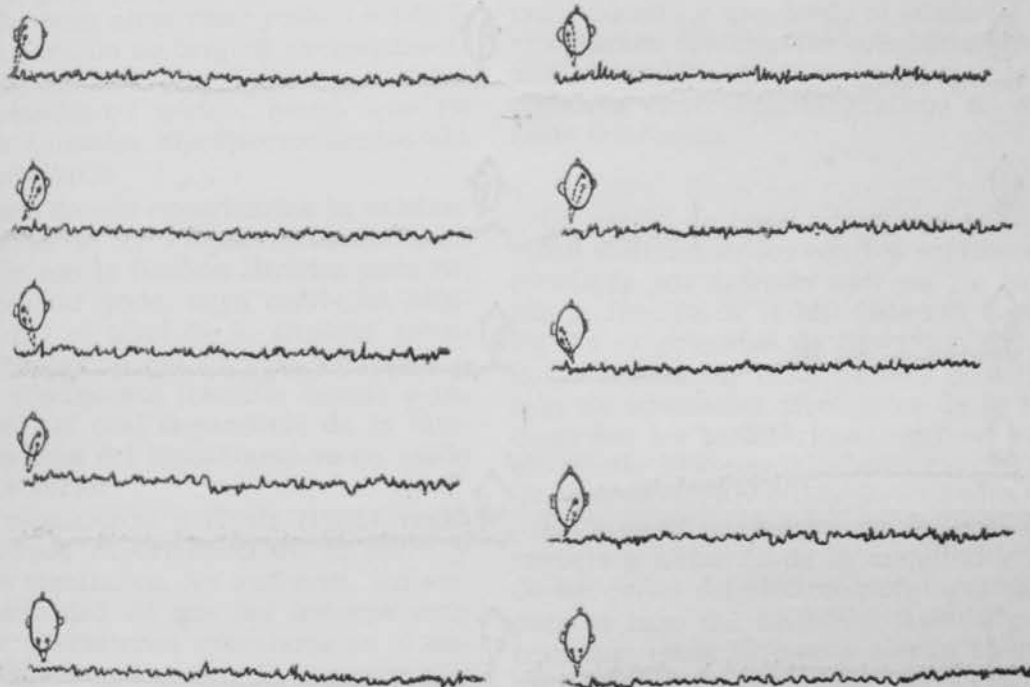


Fig. 6.—E. E. G. antes y después del tratamiento con propiltiuracilo (enferma número 3).

en punta y discreto soplo sistólico en foco pulmonar. Taquicardia, 120 p. p. m. T. A., 11/6,5.

Abdomen: Sin nada anormal.

Temblo fino de manos, que son sudorosas. Se aprecia un claro edema pretibial en ambas piernas.

Sangre: H., 4.100.000. Hgb., 80. V. G., 0,98. Leucocitos, 6.800 (N., 60. F., 4. E., 6. B., 0. M., 4. L., 26). Velocidad de sedimentación, 13-34.

Metabolismo basal, + 27 por 100. Colesterina, 138 miligramos por 100. Orina normal.

En exploración radiológica no se encuentra nada patológico.

E. C. G.: Voltaje normal, ritmo sinusal.

En electroencefalograma encontramos: En general, y en todas las derivaciones, ritmos de la banda beta de 18-20 ciclos por segundo y de voltaje muy escaso. A la hiperventilación no hay modificaciones del ritmo descrito, únicamente hay tendencia a ritmos de la banda alfa.

Se establece juicio clínico de hipertiroidismo, forma de Graves-Basedow, instaurándose tratamiento con tres comprimidos diarios de 25 mg. de propiltiuracilo (Protiur).

A los dieciocho días de tratamiento se repite el E. E. G., encontrándose las siguientes características: Registro de ondas de muy bajo voltaje, y de unos 10-12 ciclos por segundo, con tendencia a ritmos más rápidos, sobre todo en derivaciones anteriores. A la hiperventilación no existen modificaciones.

de intensidad. Coincidiendo con la agravación de la cefalea aparecen insomnio e irritabilidad. Adelgazamiento desde el principio. También desde hace un año aproximadamente la menstruación se ha hecho menos abundante.

En síntomas por aparatos encontramos:

Digestivo: Anorexia.

Respiratorio: Tos con escasa expectoración.

Circulatorio: Disnea de esfuerzo.

Genital: Menarquia a los dieciséis años. F. M., 28/3. Desde hace un año la menstruación se ha vuelto escasa.

Antecedentes familiares: Los padres y el esposo viven sanos. Ha tenido diez hijos, de los cuales viven seis. Cuatro murieron de pequeños sin que podamos precisar las causas. En los antecedentes personales encontramos: Meningitis, con un año. Apendicectomía, hace seis años. Hace año y medio, pleuritis.

Exploración: Se trata de una enferma desnutrida, pálida. Temblor muy fino de manos. Exoftalmos acusado: la mirada es fija y brillante y los signos oculares intensamente positivos, en particular el de Gräfe. Exoltagometría: O. D., 17 mm. y O. I., 16 mm. Los reflejos pupilares son normales. El campo visual es sensiblemente normal. Visión: O. D., 5/7,5 y O. I., 5/15. El fondo de ojo es normal en ambos. Se palpa el tiroides, moderadamente aumentado de tamaño, de consistencia normal. En tórax, el único hallazgo patológico es un roce pleural de pequeña intensidad que se ausculta en

base derecha al iniciarse la inspiración. Corazón con tonos normales, rítmicos, 68 p. p. m. T. A., 13/7,5.

El abdomen es normal a la exploración. El hígado y el bazo no se logran palpar. Se toca colon descendente doloroso.

El examen radioscópico demuestra hipomotilidad de diafragma derecho, cuyo seno costodiafragmático está pinzado. Refuerzo de ambos hilos. Discreto enfisema de bases. Imagen cardíaca, normal.

Sangre: H., 4.500.000. Hgb., 90. V. G., 1. Leucocitos, 4.700 (N., 42. F., 0. E., 4. B., 1. M., 9. L., 45). Velocidad de sedimentación, 12-28.

En orina, nada patológico.

Metabolismo basal, —6 por 100. Colesterina, 221 miligramos por 100. E. C. G.: Voltaje normal, ritmo sinusal.

El electroencefalograma muestra en derivaciones posteriores ritmos de ondas de la banda alfa de 8-10 ciclos

ria tratada con tiroxina. Aunque no hay modificaciones del trazado electroencefalográfico si se normaliza su ritmo. Paradójicamente aumentó el exoftalmos (fig. 7).

DISCUSIÓN.

I

La existencia de factores hipotalámicos que intervengan en la regulación de la función tiroidea es conocida desde hace tiempo. GRAFE y GRÜNTAL (1929) observan un descenso del consumo de oxígeno consecutivo a la inyección de

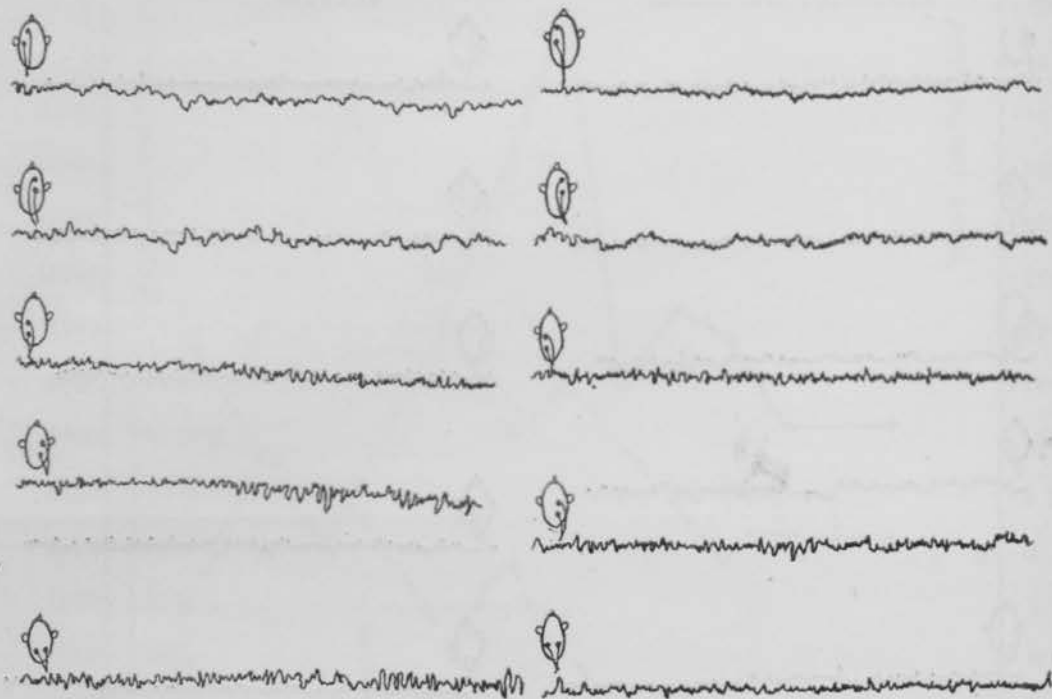


Fig. 7.—E. E. G. antes y después del tratamiento tiroxínico (enferma núm. 4).

por segundo y de voltaje normal; en derivaciones anteriores el voltaje es constantemente escaso y los ritmos son alternos, pues hay presencia de ondas de las bandas alfa theta. A la hiperventilación no hay modificaciones.

Se establece el juicio clínico de hipotiroidismo con reacción hipofisaria secundaria y se establece tratamiento con tiroxina a razón de 1 mg. diario.

A los veinte días de tratamiento se repite el E. E. G., en el que encontramos: En general, en todas las derivaciones, ritmo de ondas de la banda alfa de 8-10 ciclos por segundo y voltaje bajo. A la hiperventilación permanecen las mismas características reseñadas. No hay presencia de ningún otro tipo de ondas durante todo el registro.

Durante el tratamiento se ha incrementado el exoftalmos ligeramente: O. D., 18 mm. y O. I., 17 mm.

Los números 3 y 4 corresponden, el primero, a un caso de hipertiroidismo (forma de Graves-Basedow) de mediana intensidad y en el cual el tratamiento tiuracílico (con propil-tiuracilo) no modifica de forma ostensible el registro electroencefalográfico ni el metabolismo basal (fig. 6). El caso número 4 es el de una enferma con hipotiroidismo con reacción hipofisaria secunda-

una sustancia necrotizante en el hipotálamo de los perros. UOTILA, en 1939, secciona el tallo hipofisario y observa, tras ello, una detención en el crecimiento celular de los tiroides de animales expuestos al frío sin que se modificara el peso total de la glándula. Otros autores confirman estos trabajos (WESTMAN y JACOBSON). BROLIN observa la hipertrofia y vacuolización de los elementos basófilos de la hipófisis tras la tiroidectomía.

La destrucción selectiva de ciertas zonas hipotalámicas es realizada por GREER (1952) con la máquina de Krieg (que es en realidad una modificación del aparato estereotáxico de Horsley-Clarke), observando cómo la lesión del hipotálamo anterior previene la respuesta del tiroides a la acción del tiuracilo, tanto en lo referente a las modificaciones estructurales de la glándula como a la relación yodo tiroideo/yodo plasmático. Esta relación, que normalmente es de 25, se eleva hasta 250 tras la administración de tiuracilo. Asimismo queda sin respuesta el sumi-

Las pruebas de excitación con electrodo se colocaron en la parte anterior del núcleo ventromediano—próximo a la zona ventral hipotálamica—y de la extensión ventral del tracto supra-óptico hipofisario es altamente eficaz en su respuesta y confirma los resultados anteriores. Las experiencias de GREER son completadas

Las experiencias de GREER son completadas haciendo trasplantes intraoculares de hipófisis en ratas hembras hipofisectomizadas (SCOW, GROBSTEIN y GREER), encontrándose de esta forma la pituitaria aislada de sus conexiones hipotalámicas. En estas condiciones se observa una disminución del peso del tiroides, adrenales, útero y ovario, persistiendo sin embargo el poder del tiroides para almacenar yodo. La administración de tiuracilo no origina agrandamiento del tiroides; aumenta, por el contrario, la relación yodo tiroideo/I sérico, hecho que no ocurre en los animales hipofisectomizados sin trasplante pituitario.

GREER deduce de sus experiencias la existencia de dos factores: 1) Factor metabólico, en íntima relación con la función tiroidea para recoger y concentrar yodo, cuya secreción estaría regulada por el nivel de h. tiroidea circulante sin participación del sistema nervioso; y 2) Factor de crecimiento (tamaño celular y tamaño tiroideo), el cual dependería de la integridad de una zona del hipotálamo en su unión con el lóbulo anterior.

GANONG, FREDRICKSON y HUME (1955) realizan estas mismas experiencias en el perro y confirman los resultados. No excluyen, sin embargo, la posibilidad de que las lesiones sean secundarias a alteraciones vasculares en el sistema portal hipofisario y que la regeneración de estos vasos pueda hacer regresar espontáneamente al síndrome tal y como ya habían observado HARRIS y JACOBSON.

Las lesiones del tercio anterior serían compatibles con una normalidad en la relación gonadas-tiroides-suprarrenales y justamente en este orden en lo referente a su prioridad de afectación. Existiría también una relación espacial en el sentido de tener sus efectos más intensos: la parte anterior sobre el tiroides, la media sobre la adrenal y la posterior sobre las gonadas.

Desde el punto de vista clínico parece claramente establecida esta relación. Así venimos nosotros insistiendo sobre ello (con ORTIZ DE LANDÁZURI) y observando la mejoría de los síntomas atribuibles al hiperpituitarismo (en los casos de disfunción tiroidea) con la administración de sustancias frenadoras de la hipófisis. En la literatura se citan casos de exoftalmos malignos tratados con éxito por la hipofisectomía (ALBEAUX, FERNET, CRIST y BRAUM).

Hay, sin embargo, quien como WERNER, SPOONER y HAMILTON no encuentran relación entre la cuantía de tirotropina y el síndrome exoftálmico, insistiendo en que la enfermedad de Gra-

ves-Basedow no es un estado hiperhipofisario, fundándose para ello en la demostración—que creen obtener—de una acción directa del yodo sobre el tiroides y no por interferencia de la tirotropina. Otro argumento que esgrimen sería la acción de la triyodotironina, que hace disminuir el poder de captación del tiroides para el yodo 131 , y que interpretan como una alteración de la relación hipófisis-tiroides en dicha enfermedad de Graves. También podría acaecer que la secreción de hormona tiroidea en estos casos esté alterada y que la sustancia segregada por la glándula sea incapaz de frenar la pituitaria.

No insistimos más sobre la existencia de esta interrelación hipófiso-tiroidea, que nos parece tan evidente, y que desde el punto de vista clínico parece confirmarse constantemente. Veremos si también desde el punto de vista de los registros electroencefalográficos se confirman estas relaciones.

• • •

La acción de ciertos fármacos sobre la actividad eléctrica de los centros nerviosos ha sido estudiada por diversos autores. En su relación con la función de la hipófisis son fundamentales las experiencias de SAWYER, CRITCHLOW y BARRACLOUGH en 1955, quienes estudian la acción de sustancias frenadoras de la ovulación como son los barbitúricos, morfina, atropina y un agente bloqueante adrenérgico, el SKF-501 (N-/9-fluorenil/-N-etil-b-cloretilamina).

En general se observa un descenso de la frecuencia y aumento de la amplitud y sincronía de las ondas del electroencefalograma, excepto para el caso del SKF-501. Asimismo demuestran que estos fármacos elevan el umbral de excitabilidad de la sustancia reticular del tronco encefálico. La administración de morfina y atropina a grandes dosis puede originar la aparición de ondas anormales (ritmo Teta y "spikes"). La acción de estas sustancias sobre la ovulación—y por tanto sobre la hipófisis—se llevaría a cabo siguiendo la vía sustancia reticular-corteza-infundibulum-hipófisis. La acción de estas sustancias se ejercería a diversos niveles de este sistema, y así, por ejemplo, en el caso del SKF-501 la acción se ejercería directamente sobre la hipófisis, ya que su administración no determina modificación alguna en el registro del E. E. G. Estos registros eléctricos, explorados por SAWYER y cols., lo fueron simultáneamente sobre corteza y diencefalo, no encontrando marcadas diferencias, lo que da valor a las derivaciones corticales que nosotros hemos estudiado.

En la clínica psiquiátrica, BRODY, MAN y MOORE estudian las interrelaciones entre la corteza y zonas subcorticales, así como sus posibles influencias sobre la función hipófiso-tiroidea. La lobotomía frontal bilateral puede originar una degeneración de la zona talámica y sus proyecciones, rompiendo los circuitos entre las ci-

tadas estructuras. Sin embargo, en un gran número de pacientes en los que se estudió las posibles influencias hormonales en su enfermedad psíquica, no encontraron tras la lobotomía modificaciones de la actividad tiroidea medidas por la cifra de yodo proteico, tasa metabólica basal y colesterinemia. Sus observaciones las prolongaron hasta dos años después de la intervención.

Las modificaciones del electroencefalograma en el hipotiroidismo han sido claramente establecidas: disminución marcada del voltaje y aumento de la frecuencia (fig. 3). Ello se invierte tras el tratamiento tiroxínico, dando lugar a una notable lentificación del ritmo junto a una intensa elevación del voltaje (fig. 3).

Aparecen también ondas de ritmo próximo a lo anormal que recuerdan los "spikes". La cesación del tratamiento—aunque persista la mejora clínica—nos proporciona un registro normal (fig. 4) que es modificado con la administración de cortisona en el sentido de aparición de ritmos de tendencia más rápida y disminución del voltaje. Tras la hiperventilación, y preferentemente en derivaciones fronto centrales (que son las que traducen más fielmente la actividad diencefálica), aparecen ondas aplanadas, unas veces aisladas y otras veces en trenes de unos cuatro ciclos por segundo. Estas ondas recuerdan las que se originan por las sustancias frenadoras de la ovulación y que actuarían aumentando el umbral de excitabilidad de la sustancia reticular. Es posible pensar en una frenación de la actividad hipofisaria con descargas de excitación periódica por parte del circuito sustancia reticular - corteza - hipotálamo-hipófisis.

El descenso del voltaje podría también ser interpretado como consecuencia de una mayor retención acuosa secundaria a la acción cortisónica sobre el equilibrio hidrosalino.

En el caso número 4—hipotiroidismo primario con compensación hipofisaria—vemos un voltaje escaso en las derivaciones anteriores siendo normal en las centro occipitales (fig. 7). Aparecerían ritmos anormales en las derivaciones anteriores secundarios a fenómenos de hiperactividad compensadora. Al dar tiroxina desaparecen estas anormalidades (fig. 7) e incluso desciende ostensiblemente el voltaje, indicando con ello un efecto indirecto de esta hormona sobre el circuito citado.

En el caso número 3—enferma con Basedow típico tratada con propil-tiuracilo—no hubo, sin embargo, alteraciones ostensibles en el E. G. (fig. 6), hecho que podemos interpretar en el sentido de un bajo nivel en la administración de la droga que sería insuficiente para estimular la hipófisis. Efectivamente, el metabolismo basal no se modificó ni tampoco la colesterinemia. Es posible que las pequeñas cantidades de barbitúricos que hubieron de administrarse a la enferma hicieran modificar los re-

sultados, pues como SAWYER y cols. han demostrado estas sustancias hacen descender el voltaje en los registros experimentales.

II

Parece claramente establecida la influencia frenadora del ACTH y cortisona sobre la función tiroidea, hecho que induce a varios autores a tratar el hipertiroidismo con estas sustancias (SZILAGY, MCGRAW y SMYTH) obteniendo buenos resultados. Asimismo han sido utilizadas por RUKE, OOR y FORSHAM y RAMSON y RALL en las crisis tireotóxicas.

En general, coincide el déficit adrenal en la enfermedad de Addison con un aumento de la actividad tiroidea sensible a la cortisona, la cual da lugar primariamente a una discreta hipperfusión seguida de un estado de depresión tiroidea medible por la determinación de yodo radiactivo en tiroides, yodo sérico y M. B. (HILL, REISS, FORSHAM y THORN). Este efecto inhibitorio de la cortisona es neutralizado por las tiotropinas hipofisarias.

En el hipotiroidismo no se produce respuesta cortical normal tras la administración de ACTH: ello regresaría por la administración simultánea de tiroxina. En los sujetos hipotiroideos la tasa metabólica basal ascendería tras la administración de ACTH o cortisona sin que se eleve simultáneamente la cuantía de hormona tiroidea circulante, hecho comprobado en sujetos tratados con una dosis constante de tiroxina. Ello nos indicaría una acción calorígena de la hormona cortical independiente de la propia acción de la hormona tiroidea (HILL, REISS, FORSHAM y THORN) y quizá por acción directa de la hipófisis.

Asimismo se manifestaría la relación hipofisis-adrenal en la mejoría del exoftalmos tras la administración de ACTH, ya sea aquél de origen tireotrópico o tireotóxico.

* * *

En cuanto a la influencia de la función tiroidea sobre las adrenales se observa que los estados hiperfuncionales obtenidos experimentalmente coinciden con un aumento de hasta un 25 por 100 del tamaño de las adrenales (LEVIN y DAUGHADAY). Dicha hipertrofia se haría fundamentalmente a expensas de la zona reticular, en donde se acumularían una mayor cantidad de esteroides (DEANE y GREER). En el hipotiroidismo post-tiuracilo ocurriría lo contrario, hecho que desde el punto de vista funcional lo podríamos medir en la respuesta al frío (ZARROW y MONEY).

Parece haber cierta divergencia entre los hechos experimentales y los hallazgos clínicos. LEVIN y DAUGHADAY encuentran en el mixedema una disminución de los 17-cetosteroides urinarios junto a un nivel normal de los mismos en

sangre. Ello es interpretado como una disminución de los procesos de degradación esteroide por el déficit tiroideo y, en efecto, tras la administración de tiroxina se normaliza la excreción de los esteroides.

En la enfermedad de Graves observan un descenso de la excreción urinaria y del nivel en sangre de los 17-cetosteroides, hecho que explican por aumento del consumo de esteroides y por descenso de la cifra circulante de ACTH, secundario al frenamiento hipofisario por el exceso de hormona tiroidea.

SHEEHAN ha supuesto que parte de los síntomas que habían sido atribuidos al hipotiroidismo primario son en realidad originados por una insuficiencia cortical. En nuestra enferma número 1 hemos tratado de confirmar esta hipótesis poniendo especial interés en el estudio de ciertos síntomas como la criestesia, mixedema, somnolencia, M. B., diuresis y peso. Se siguió asimismo los cambios iónicos, registro E. C. G. y E. E. G. y la cifra de colesteroína. En las gráficas 1 y 2 y en el cuadro I podemos seguir esta evolución y observar que no hay modificaciones favorables que confirmen la hipótesis de SHEEHAN. No se alteró la criestesia, aumentó el mixedema y la somnolencia convirtiéndose en insomnio pertinaz que obligó a suspender el tratamiento a los siete días.

Las modificaciones obtenidas hablan, sin embargo, a favor de un efecto frenador de la función tireotrópica, como ya habían confirmado otros autores. La diuresis decreció ostensiblemente, así como el M. B., sin modificarse la cifra de colesteroína.

Las modificaciones del E. E. G., ya comentadas, y su divergencia con los resultados obtenidos en el E. C. G. (baja del voltaje), hablarían en favor de mecanismos distintos en su producción.

La administración posterior de tiroxina hizo modificar teatralmente el cuadro, lo que podemos interpretar o bien como una acción directa sobre los síntomas citados o bien a una sensibilización de la cortisona aún circulante que ejerciese su acción en este momento. Este mecanismo parece poco probable, puesto que el tratamiento tiroxínico anterior, sin administración previa de cortisona, fué igualmente eficaz.

No se demuestra por tanto la relación directa de los síntomas en el hipotiroidismo con un déficit de cortisona. Nuestra experiencia está en concordancia con el conocimiento—más clásico y más clínico—de la acción frenadora de la cortisona sobre la actividad tiroidea e hipofisaria.

El caso número 2 fué visto hace años y comunicado al I Congreso de Alergia, en 1949, con el título de "Explosión alérgica tras la administración continuada de tiuracilo", junto con ORTIZ DE LANDÁZURI, MORA y ATENZA. Fué interpretado entonces como secundario a un efecto tóxico sobre la propia hipófisis, que daría se-

cundariamente un cuadro de contrashock siguiendo el esquema de SELYE. También aludíamos entonces al "despertar de una disenzimosis", base del estado alérgico. A la luz de los nuevos hechos la interpretación parece ser más justa pensando que la continua administración de tiuracilo aumentó notablemente la demanda de tireotropinas, desplazándose la función de la hipófisis en este sentido con abandono, en cierto modo, de la producción de ACTH. Ello ha sido experimentalmente demostrado por RUSSFIELD, el cual observa el aumento notable de las células anfófilas y anfófilas hipertróficas (células de tiroidectomía) tras la administración de tiuracilo. Hecho similar encuentra en los enfermos hipertiroideos tratados asimismo con tiuracilo. La tiroxina tendría un efecto contrario, aumentando la cuantía de basófilas al mismo tiempo que detiene el crecimiento de las células anfófilas.

En la gráfica 5 podemos ver cómo la cuantía de eosinófilos (inicialmente oscilante entre 50-70 por 100) desciende con la administración de antihistamínicos, tal vez por efecto sobre la sustancia reticular bulbar, y sobre todo al suprimir el tratamiento tiuracílico. Al dar tiroxina este descenso se hace más ostensible y finalmente el tratamiento con radioterapia hipofisaria estabiliza el número de leucocitos y la proporción de los eosinófilos.

Creemos que este cuadro de iniciación brusca con un manifiesto componente alérgico debe interpretarse como originado por una inhibición funcional de la corteza suprarrenal por falta de estímulo hipofisario y consecutivo al desplazamiento de la actividad hipofisaria hacia su función tireotrópica.

El efecto de la radioterapia al actuar sobre las células más activamente funcionales (anfófilas y anfófilas hipertróficas) normalizaría la función de las basófilas secretoras del ACTH. Podría no ser ajena a la acción radioterápica el efecto estimulante general de la misma, que elevaría la respuesta hipófiso-adrenal.

Creemos también de interés en esta enferma la marcada atrofia de sus órganos genitales, no paralela a su edad, lo cual viene a confirmar la afectación hipofisaria que secundariamente afectaría a las gonadas por mecanismo similar al descrito para las adrenales. La afectación primaria de las gonadas ha sido demostrada experimental y clínicamente por GANONG y cols. en aquellos casos de alteración hipofuncional de la pituitaria.

RESUMEN.

Se hace un recuerdo del estado actual de las diversas interrelaciones hormonales que pueden modificar y matizar la evolución de los estados distiroideos.

Basándose en el estudio clínico y electroencefalográfico de varios enfermos se ponen de manifiesto dichas interrelaciones.

No se confirma la opinión de SHEEHAN sobre la acción de la cortisona en el hipotiroidismo.

Se hacen consideraciones sobre el desarrollo de un cuadro alérgico proteiforme tras la administración continuada de tiuracilo en un caso de enfermedad de Basedow.

BIBLIOGRAFIA

- ALBEAUX, FERNET, GUIOT, BRAUN y ROMANI.—*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 1.239, 1955.
 BRODY, MAN y MOORE.—*J. Clin. Endocrinol.*, 10, 716, 1950.
 BROLIN.—*Acta Physiol. Scandinav.*, 14, 233, 1947.
 DEANE y GREER.—*Endocrinology*, 41, 243, 1947.
 FERRER y MCGAVACK.—*Amer. J. Surgery*, 85, 67, 1953.
 FURTH, DENT, BURNETT y GADSDEN.—*J. Clin. Endocrinol. y Metabol.*, 15, 81, 1955.
 GANONG, FREDRICKSON y HUME.—*Endocrinology*, 57, 355, 1955.
 GRAFE y GRÜTHAL.—*Klin. Wschr.*, 8, 1.013, 1929.
 GREER.—*J. Clin. Endocrinol.*, 12, 1.259, 1952.
 GREER.—*Endocrinology*, 57, 755, 1955.
 HARRIS y JACOBSON.—*Proc. Roy. Soc. London*, 139, 263, 1952.
 HIGUERA ROJAS.—*Rev. Clin. Esp.*, 50, 84, 1953.
 HIGUERA y GUIJARRO.—*Rev. Iber. Endocrin.*, 2, 801, 1955.
 HIGUERA, ORTIZ DE LANDAZURI, MORA y ATENZA.—*Comunicación I Cong. Nacional Alergia*. Madrid, 1949.
 HIGUERA y SILLERO.—*Actualidad Médica*, 584, sept. 1955.
 HILL, REISS, FORSHAM y THORN.—*J. Clin. Endocrinol.*, 10, 1.375, 1950.
 LEVIN y DAUGHADAY.—*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 1.499, 1955.
 MALOOF.—*Endocrinology*, 56, 209, 1955.
 ORTIZ DE LANDAZURI e HIGUERA.—*Rev. Clin. Esp.*, 32, 234, 1949.
 RAMSON y RALL en DUNCAN.—*Diseases of Metabolism*, página 1.007. Filadelfia, 1952.
 ROF.—*Cerebro interno y mundo emocional*. Barcelona-Madrid, 1952.
 RUKE, OOR y FORSHAM.—*Metabolism*, 3, 481, 1954.
 RUSSELL.—*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 1.393, 1955.
 SAWYER, CRITCHLOW y BARRACLOUGH.—*Endocrinology*, 57, 345, 1955.
 SCOW y GREER.—*J. Clin. Endocrinol.*, 13, 855, 1953.
 SHEEHAN.—*Med. Hyg.*, 20, 3, 1955.
 SZILAGY, MCCRAUW y SMYTH.—*Amer. Surgery*, 136, 555, 1952.
 UOTILA.—*Endocrinology*, 25, 605, 1939.
 WERNER.—*J. Clin. Endocrinol.*, 13, 1.332, 1943.
 WERNER, SPOONER y HAMILTON.—*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 715, 1955.
 WESTMAN y JACOBSON.—*Acta Pathol. Mikrob. Scandinav.*, 15, 435, 1938.
 ZARROW y MONEY.—*Endocrinology*, 44, 345, 1949.

SUMMARY

The present state of the various hormonal interrelationships that may alter and modify the course of dysthyroid conditions is reviewed. Such interrelationships are evidenced on the basis of clinical and electroencephalographic examination of several patients.

Sheehan's view on the cortisone action on hypothyroidism is not confirmed.

Some observations are made on the development of a protean allergic condition after the continuous administration of thiouracil in a case of Graves's disease.

ZUSAMMENFASSUNG

Man macht eine Erwähnung über den gegenwärtigen Zustand von Umstellung der Hormonen, welche die Entwicklung eines Desthyroidismus verändern und abtönen können. Als Basis der Umstellung wird klinisches und elektroencephalographisches Studium von verschiedenen Kranken durchgeführt. Man stellt fest dass die Meinung von Sheehan über die Wirkung von

Cortison in Hypothyroidismus nicht richtig ist. Es wird angenommen dass in der basedowschen Krankheit die Entwicklung eines allergischen und proteusartigen Symptombildes durch eine verlängerte Therapie mit Thyurazylum stattfinden kann.

RESUME

Révision de l'état actuel des différentes interrelations hormonales qui peuvent modifier et définir l'évolution des états dysthyroïdiens. En se basant sur l'étude clinique et électroencéphalographique de plusieurs malades, on relève ces interrelations.

On ne confirme pas l'opinion de Sheehan sur l'effet de la cortisone dans l'hypothyroïdisme.

On fait des considérations au sujet du développement d'un tableau allergique protéiforme, après l'administration continuée de tiuracille dans un cas de maladie de Basedow.

CONSIDERACIONES ACERCA DE LA UTILIDAD DEL EMPLEO DE LA 2-FENIL-3-METIL-TETRAHIDRO-1, 4-OXAZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

MORENO DE VEGA y RODRÍGUEZ HERCILLA.

Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.
 Clínica de Patología General.
 Director: Profesor BALCELLS GORINA.

El gran número de obesos que tanto en los Servicios de la cátedra de Patología General como en nuestra clientela privada tenemos ocasión de ver, y dada la interminable serie de tratamientos que se han propuesto para esta clase de enfermos, nos ha movido a hacer un estudio sobre un grupo de estos pacientes en los que hemos ensayado la 2-fenil-3-metil-tetrahidro-1, 4-oxazina (*).

Entre los factores que regulan el ingreso de los alimentos (fuentes de energía situadas fuera del organismo) tiene especial importancia el hambre, a la que podemos considerar como un verdadero complejo psíquico. El hambre da lugar a ciertas sensaciones desagradables (laxitud, sensación de debilidad, vértigo, etc.), que, además, son las que más aquejan a los obesos cuando en la cura de adelgazamiento se les somete a una dieta subcalórica, sin más.

Parece firme la existencia de centros diencefálicos del hambre, responsables en ocasiones

(*) Agradecemos a la firma C. H. Boehringer Sohn, de Ingelheim am Rhein, el haber puesto a nuestra disposición la cantidad suficiente de su preparado comercial Preludin para llevar a cabo el presente estudio.