

## SOBRE LA ACCION HIPOTALAMICA DE DE LA DIMETIL-DITIO-HIDANTOINA (\*)

*Papel del Vincidol en la diabetes insípida sintomática y genuina así como en la enuresis nocturna esencial.*

A. RUIZ REY,

Elche (Alicante),

En un trabajo nuestro, aparecido en esta misma Revista (\*\*), apuntábamos las posibles acciones de la dimetil-ditio-hidantoína (Vincidol). Por un lado, sobre el tiroides, aduciendo su semejanza química con otros compuestos sulfurados orgánicos, que ya había mostrado propiedades antitiroideas. Sin embargo, expresábamos algunas reservas: "Creemos—deciamos—que el papel que debe jugar el sistema nervioso ha de ser trascendente." Y añadíamos que también han sido puestos de manifiesto experimentalmente reflejos vegetativo-endocrinos que mantienen en actividad la hipófisis. La sugerencia, pues—nada nueva, por otra parte—, de que para la secreción glandular sean necesarios estímulos nerviosos, creemos que es algo que está en el ánimo de todos. De propio intento, asimismo, recogíamos las experiencias de NOGALES, según las cuales a los pocos minutos de la administración de un antitiroideo se podían apreciar descensos marcados en el metabolismo basal, resultado que interpreta el citado autor en el sentido de que la actividad del medicamento se reduce a la destrucción de la tiroxina en sangre y no a la inhibición de su síntesis en el tiroides. Para nosotros, esa misma rapidez de acción—descenso marcado del metabolismo—habla también a favor de una actividad diencéfalo-vegetativa. Es interesante evocar aquí el criterio de FALTA respecto de la acción de la tiroxina. Para éste, como es sabido, la tiroxina tendría dos acciones: central y periférica. Aquella, sobre los centros vegetativos diencéflicos; ésta, sobre la respiración interna. En el Basedow, los síntomas nerviosos y tóxicos dependerían de la primera; el aumento de las oxidaciones hísticas, de la segunda. FALTA se basó para llegar a esta conclusión en la actividad farmacodinámica central de sustancias como el luminal, que disminuyen la respiración de los tejidos.

No parece lógico—volviendo a la experiencia de NOGALES—que el disturbio de una sola función arrastre en tan poco espacio de tiempo tal constelación de funciones sin tener en cuenta el papel del sistema nervioso, y aun admitiendo que las regulaciones no evolucionan únicamente en un sentido centrífugo, sino también centrípeto.

(\*) Los antecedentes y base del presente trabajo datan del mes de mayo último, en dos comunicaciones que hicimos en la Sociedad Médico-Quirúrgica de Alicante.  
 (\*\*). *Micredema en un epileptico*. Rev. Cifex. Eps. año XV.

(\*\*) *Mixedema en un epileptico...* REV. CLÍN. ESP., año XV, tomo LII, núm. 3, 15 de febrero de 1954, pág. 178.

Recuérdese el ingenioso esquema de HOFF (figura 1). Si al hacer girar uno de los círculos se logra que, tanto la parte clara de éste como la de todos, esté situada hacia arriba, tendremos los predominios vegetativos así:

Simpático → acidosis → calcio → aumento metabólico y de la glucemia → tendencia mielocítica de la sangre → aumento de la fiebre.

Si hacemos girar los discos ahora de manera que los semicírculos negros se sitúen en la parte superior, tendremos:

Parasimpático → alcalosis → potasio → disminución metabólica y de la glucemia → tendencia linfocítica de la sangre → descenso de la temperatura.

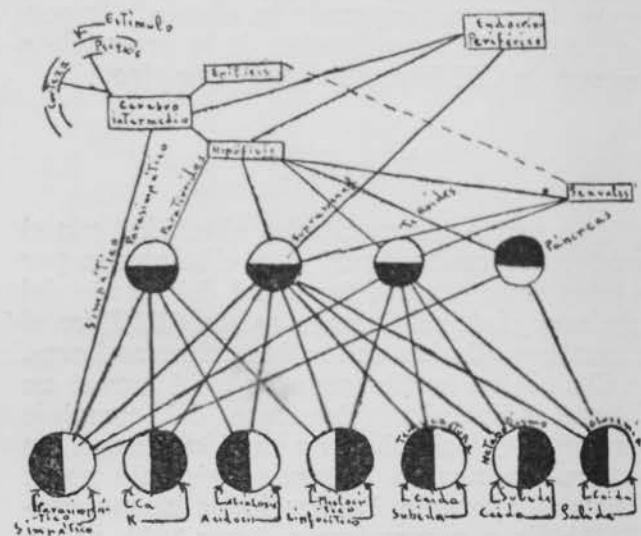


Fig. 1.—Esquema de Hoff.

Aun teniendo bien presente el papel que como catalizador general lleva a cabo la tiroxina, que acelera las actividades metabólicas, es lo cierto que desconocemos aún el mecanismo de esta función, aun cuando creamos saber que es debido a su actividad *directa* sobre los tejidos. Pero también conocemos el papel más o menos *indirecto* que juega la hipófisis en el metabolismo, y en la rapidez de su descenso señalado por NOGALES al administrar el antitiroideo, parece improbable que no intervenga el sistema nervioso vegetativo.

Por otra parte, basándonos en la celeridad de acción que habíamos creído ver en el Vincidol sobre el exoftalmos y demás síntomas de estirpe nerviosa, nos preguntábamos si por ser este fármaco un derivado de la hidantoína—semejante en cierto modo a los barbitúricos—no podría tener una actividad más *específica* sobre las áreas hipotalámicas.

Tal acción hipotalámica del Vincidol ha sido también puesta de manifiesto por el profesor MARAÑÓN, quien con su extraordinaria autoridad señala la beneficiosa acción de esta droga en los síndromes hipotalámicos: "... el tratamiento médico—dice—de regulación hipotalá-

mica (piramidón o sus derivados, barbitúricos, Vincidol, etc.) será, probablemente, útil. Mi experiencia es favorable a su eficacia." También la doctora ZUZEK NOVAK, basándose en su propia experiencia y en los trabajos experimentales de HAZARD, PAZIN y DELSON, CHEYMOL y FLORIDO MUÑOZ, M., así como en los nuestros, cree que el mecanismo de acción de la D. M. D. T. H. "... sería, en primer lugar, análogo a las otras sustancias del grupo de la tiourea", es decir, inhibiendo la síntesis de la tiroxina, no excluye "la presumible y muy posible" acción sobre los centros diencefálicos, que con nosotros señalan MARAÑÓN, MARTÍNEZ DÍAZ, POZUELO e IZQUIERDO.

No obstante, J. PALMA ALONSO y F. BONILLA MIR, tras unos estudios experimentales con radioiodo, niegan toda acción hipotalámica de la D. M. D. T. H. al comprobar que la curva post-Vincidol se diferencia de las obtenidas en dos casos de *caquexia hipofisaria* (\*). Sin quitar valor a la experiencia de los citados autores—quizás sea el suyo el mejor camino—, permítasenos que esperemos todavía sus ulteriores trabajos para que aceptemos como definitiva la conclusión unilateral a que llegan. Nos basamos para emitir este juicio: 1.º En la infrecuente aparición de la *caquexia hipofisaria* (101 casos en la literatura mundial según la compilación de LISTER y ESCAMILLA en 1940; un caso, con interrogantes, entre 600 enfermos endocrinológicos vistos por V. BOTAS GARCÍA-BARBÓN). 2.º En las características especiales de la *caquexia hipofisaria*. Para SHEEHAN, SCHÜPBACH, COOK y colaboradores (citados por BALCELLS GORINA), la caquexia no es síntoma de hipofunción de lóbulo anterior; si se presenta, es de carácter secundario, como complicación o atribuible a otros factores. Tampoco la senilidad precoz, el avenamiento, es identificable siempre a la enfermedad de Simmonds. Creemos, con A. BALCELLS GORINA, que la palabra caquexia está desacreditada; y 3.º En las dificultades que entraña, a veces hasta para el mejor clínico, identificar la llamada *caquexia hipofisaria* con otros procesos como la anorexia psicógena o un adelgazamiento "sine causa", por no citar más que un par de ellos. Aseguran también: "Nos parece que esto puede descartar el que la D. D. H. actúe por intermedio de la T. S. H. y nos hace pensar en que su acción es más bien del tipo de la tiouracílica, dificultando o bloqueando la síntesis hormonal. Esto nos explicaría el por qué el radioyodo no permanece en los tiroides tratados, al no poderse fijar a las proteínas, volviendo entonces a la sangre para ser eliminado. En apoyo de esta manera de pensar está el hecho, comprobado por nosotros, de existir un aumento en la eliminación urinaria de  $I^{131}$  durante las 24 horas de la prueba en aquellos sujetos que han sido tratados con la droga."

Es interesante recordar, sin embargo, que la

hipofisección en las ratas produce un trastorno análogo en el metabolismo de la tiroxina. Es decir, la glándula tiroides continúa tomando, aun cuando más lentamente y en menor cantidad, el ioduro inorgánico del plasma, pero la diiodotirosina se forma normalmente. La hipofisección impide, en definitiva, la transformación de la diiodotirosina en tiroxina, de la que sólo se forman y pasan a la sangre cantidades muy pequeñas. De una manera muy parecida actúan los compuestos *tio*: "Muchos compuestos *tio* orgánicos que contienen el grupo químico—N. C. S. N.—(por ejemplo, el tiouracilo) inhiben la formación de tiroxina en el tiroides; éste absorbe normalmente el ioduro inorgánico, pero no se convierte en diiodotirosina o tiroxina" (SAMSON WRIGHT).

No acertamos a comprender el motivo de que porque un fármaco inhibía la formación de tiroxina en el tiroides, e incluso llegue a provocar alteraciones en su estructura celular, se tenga que admitir que el susodicho fármaco actúa *sólo directamente* sobre esa glándula. Tal aseveración sería idéntica a la que nos llevase a negar que la destrucción de los núcleos del vago provoca una inhibición de la secreción de insulina; a negar la diabetes hipotalámica, que no se diferencia de las habituales ni por su aspecto clínico ni por su evolución (WEILL); a negar el hipotiroidismo hipotalámico, tan semejante del mixedema "primario" (BALCELLS GORINA); a negar que la estimulación del vago llega a provocar lesiones en las células pancreáticas (SERGEYAVE); a negar que la excitación de ciertas regiones del hipotálamo trae como consecuencia alteraciones congestivas edematosas y hemorrágicas de las mucosas bronquial y alveolar o erosiones hemorrágicas de las mucosas intestinal y gástrica; a negar la génesis encefálica de algunas arritmias y taquicardias paroxísticas, actualizadas recientemente por VARELA DE SEIJAS, J., que ceden a los hidantoinatos, y que al mantenerse es lógico pensar puedan conducir a lesiones orgánicas de corazón; a negar, en fin, que el hipotálamo, por ser el centro del sistema vegetativo simpático y parasimpático puede, por intermedio de este sistema, influir *directamente* sobre las glándulas modificando su secreción, e incluso su estructura.

Del mismo modo que una acción tóxica sobre hipotálamo puede originar una inhibición del vago y, consecuentemente, un descenso en la elaboración de insulina por el páncreas, así también la acción tóxica sobre hipotálamo de un fármaco como el tiouracilo o el Vincidol, cabe que pueda desencadenar una insuficiente elaboración de tiroxina por el tiroides.

Creemos, pues, que la prueba del iodo radioactivo es insuficiente para demostrar que los antitiroideos de síntesis actúen directamente sobre el tiroides. En parte, por todo cuanto llevamos dicho; también, porque la prueba simple del iodo radioactivo no es tan sensible y precisa como se ha creído hasta hace poco para explo-

(1) En un artículo posterior parece que en parte modifican este criterio. Véase *Medicina Clínica*, tomo XXVII, 254, 1956.

rar la función tiroidea, ya que tanto A. GREER, del Instituto Nacional del Cáncer (Bethesda, Estados Unidos de América), como SIDNEY, C. WERNER y MAYLOO SPOONER, de la Escuela de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, han introducido en la citada prueba muy importantes modificaciones, convencidos de que pueda dar resultados positivos y negativos falsos y, por último, porque los antitiroideos de síntesis actúan no sólo indirectamente sobre hipotálamo, sino también directamente, como lo demuestran los trabajos de BEZEN, BRUNERKREEKT, ERNSTING, LEVER y NAUTA, después de la administración de antitiroideos de síntesis marcados, al encontrar una acumulación de tiouracilo radioactivo en hipófisis.

Claro es que, en el fondo, quizá estemos todos de acuerdo en la apreciación del problema. Hoy sabemos que no existen afecciones endocrinas de una sola glándula; en realidad, participa todo el sistema diencéfalo-vegetativo-endocrino. Naturalmente que, como dice ARASA, "... no se debe pretender negar las afecciones uniglandulares, sino que hay que esforzarse en hallar el punto de salida primario de los trastornos endocrinos". O mejor, quizás, el punto de entrada. No creemos, pues, que se pueda prescindir del hipotálamo cuando tratemos de valorar la aparición de una enfermedad endocrina, aun cuando esta afirmación aparezca como demasiado amplia. Pero, además, la D. M. D. T. H. posee una acción innegable sobre diencéfalo, aunque no sea más que por su influencia sobre la epilepsia, enfermedad seguramente diencefálica. Aun suponiéndole al Vincidol una acción directa sobre tiroides—acción para nosotros todavía discutible—, no se le puede negar tampoco una acción asimismo sedante, inhibidora, reguladora (mecanismo íntimo todavía no bien dilucidado) sobre las funciones de las estructuras hipotálamo - hipofisarias y, posiblemente, otros territorios diencefálicos.

\* \* \*

Pues bien, con la idea de la actividad del Vincidol sobre las áreas hipotalámicas abordamos la experiencia, hace ya más de quince meses —en la segunda semana del mes de enero de 1955—, de tratar con este fármaco un caso de diabetes insípida originada tras la intervención quirúrgica sobre hipotálamo. Partíamos del razonamiento siguiente: si es cierto que los efectos de la secreción tiroidea sobre el metabolismo del agua están relacionados con el síndrome de la diabetes insípida (C. W. RIEBER y S. SILVER); si es cierto también que la D. M. D. T. H. actúa directamente sobre tiroides disminuyendo su función, provocando un mixedema, la respuesta a la terapéutica con esta medicación tendría necesariamente que reducir la diuresis y mejorar la diabetes insípida aunque estuviesen interrumpidas por la intervención quirúrgica las conexiones hipotálamo-hipofisarias.

De no ocurrir las cosas así, habría que dar un cierto valor al concepto que niega la acción *directa* del Vincidol sobre el tiroides. Más tarde añadiremos detalles, pero digamos ahora que la diabetes insípida no se influyó por la administración del citado medicamento: el enfermo siguió orinando ocho-diez litros diarios, aun a pesar de no haberse dejado de administrar también hormona antidiurética.

Desde entonces hemos aguardado paciente mente a que se nos presentase la oportunidad de poder tratar, como contraprueta, una diabetes insípida de las llamadas esenciales, pero en todo este tiempo no hemos sido afortunados. Téngase en cuenta que la diabetes insípida no es enfermedad muy frecuente y que los individuos que la padecen no suelen acudir al especialista de sistema nervioso, sino a los médicos internistas y a los endocrinólogos. Pero la contraprueta buscada nos la ofrece VIDAL Ríos en un artículo que publica en el *Boletín del Instituto de Patología Médica*. De ahí el extraordinario interés que para nosotros ofrece su trabajo. VIDAL Ríos trata con Vincidol a dos enfermos afectos de diabetes insípida y obtiene resultados brillantes.

Hablaremos de nuestro enfermo, exponiendo únicamente los datos fundamentales en relación con lo que ahora nos ocupa, y dejaremos para más tarde un breve comentario.

A. S. C., natural de Elche, de cuarenta y ocho años de edad, casado, fué enviado por nosotros al Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Princesa (doctor OBRADOR). Padecía un síndrome quiasmático por muy posible óma. Había una pérdida de visión, que comenzó por ojo izquierdo; cefaleas retrooculares, impotencia no muy acentuada y rasgos hipopituitarios. Hemianopsia bitemporal. Imagen de fondo de ojo: comienzo de estasis papilar. Del protocolo que de este enfermo se conserva en los archivos del Departamento de Neurocirugía del Hospital de la Princesa entresacamos los siguientes párrafos:

"Enfermo operado por el doctor OBRADOR el 15-II-54. En la exploración se comprobaba la hemianopsia bitemporal completa con la visión en ojo izquierdo muy afectada. Comienzo de estasis en fondo de ojo (dilatación venosa y linfáticos ingurgitados). El electroencefalograma era normal. En la radiografía simple se veía una silla turca de tamaño normal. Clínicamente se pensó en la posibilidad de un meningioma suprasellar y, muy remotamente, en un cráneofaringioma. Se decidió hacer una exploración de quiasma, tallando para ello un colgajo frontal izquierdo, bajo anestesia general. Previamente se le hizo una punción lumbar, que dió líquido cefalorraquídeo transparente, una presión de 20 cm. y manometría completamente normal. Rechazado el lóbulo frontal, se expuso fácilmente el óptico izquierdo y después el derecho, que estaban estirados, rechazados hacia arriba y adelgazados por una masa quística, subquiasmática, del tamaño aproximado de una avellana. La pared quística era translúcida y se puncionó previamente con una aguja antes de incindirla, aspirándose un líquido xantocrómico fluido. Junto a ella los ópticos se veían rodeados por unas gruesas bridas de aracnoiditis optoquiasmática. Incindimos la cápsula, vaciándola, y quedando flácida por debajo de los ópticos, cuya tensión y estiramiento desapareció por completo. A continuación hicimos con la pinza de anillos una suave tracción sobre esta cápsula y la extirparamos completamente. Era como un pequeño saco de paredes finas y, dentro de él, y en su parte más posterior, se veían unos gru-

mos de aspecto calcáreo, pequeños y abundantes. El lecho del tumor no sangraba, pero para asegurar más la hemostasia colocamos en él unos trozos de músculo. Con ello dimos la intervención por terminada. Suturamos la dura con seda, repusimos el hueso y cerramos por planos, según costumbre. La intervención fué bien tolerada. El diagnóstico operatorio fué de cráneofaringioma." Tal diagnóstico se confirmó por el análisis histopatológico, efectuado por MORALES PLEGUEZUELO.

El enfermo quedó perfectamente después de la operación que, por cierto, nosotros presenciamos en una de sus partes. Bien continuó durante tres días—todo lo bien, naturalmente, que puede estar un enfermo recién intervenido de un proceso de esta naturaleza—; al cuarto día se presentó fiebre alta y el enfermo entró en coma. La fiebre, que osciló entre 39° y 37,1°, duró unos diez días. Fué tratado con antibióticos, ACTH y cortisona, amén de los remedios sintomáticos adecuados. La diuresis aumentó hasta seis litros, teniendo necesidad de emplear hormona antidiurética (Pituína, una y media a dos ampollas diarias). En el líquido cefalorraquídeo no hubo bacterias: si una citología muy aumentada (más de 1.000 células por mmc.) con predominio neutrófilo y globulinas positivas. La diuresis llegó a ser hasta de 10 litros, a pesar del tratamiento con hormona antidiurética. A los once días se inició una etapa de hipersonnia; el enfermo estaba ya consciente, pero se dormía con gran frecuencia; en realidad, pasaba la mayor parte del día durmiendo, aun cuando contestase a los estímulos. Poco a poco se fué reponiendo hasta que se le dió de alta el día 15 de diciembre. Cuando llegó a Elche, el día 24 del mismo mes, la diuresis se mantenía, con tratamiento, alrededor de los ocho litros en las 24 horas.

En los primeros días de la segunda decena de enero de 1955, como ya indicamos, iniciamos el tratamiento con Vincidol—tres comprimidos al día—, y así se lo comunicamos por entonces, en carta en la que le dábamos noticias del enfermo, al doctor OBRADOR. No se suspendió la hormona del lóbulo posterior. El tratamiento con D. M. D. T. H. (y Fenobarbital) se mantuvo por espacio de veinte días. Se suspendió ante la probada ineffectiva y porque producía al enfermo una acentuada anorexia y estado nauseoso.

Ahora nos preguntamos: ¿Por qué nosotros, con dosis mayores que las empleadas por VIDAL RÍOS, no conseguimos la más ligera mejoría y éste logró en sus dos casos reducir la diuresis a los límites normales, reducción que se mantuvo incluso un mes después de haber suspendido la medicación? La respuesta, a nuestro modo de ver, no puede ser más que ésta: porque en nuestro caso, bien por la operación, bien por la complicación posterior, los fascículos que, partiendo de los núcleos supraópticos y paraventriculares, van a terminar en la neurohipófisis, habrían quedado interrumpidos. Hasta el año no se inició la mejoría de esta diabetes insípida. En la actualidad, la diuresis se ha normalizado (2-3 litros diarios) y el estado general del enfermo es magnífico aun cuando persisten algunos síntomas hipopituitarios (impotencia, cierto grado de obesidad, etc.).

Si el Vincidol actuase exclusivamente sobre tiroides—por intermedio también exclusivo de la sangre—, y por el mecanismo de la hipofunción glandular influyera en la diuresis, parecería lógico que en nuestro caso de diabetes insípida postquirúrgica, tratada con ese fármaco, se hubiera hecho notar el descenso de la cantidad de orina emitida. Al no ocurrir así, hemos de admitir forzosamente una acción hipotalámico-

ca de la D. M. D. T. H., y a través de éste sobre el tiroides, máxime si se tiene en cuenta que en los casos de VIDAL RÍOS se emplearon dosis que, a nuestro juicio, no pueden ejercer sobre el tiroides, en tan poco tiempo, una acción decisiva hipofuncional.

#### VINCIDOL Y ENURESIS NOCTURNA.

No todos los niños y adolescentes afectos de enuresis nocturna esencial son neuróticos o psicópatas, pero lo que sí parece cierto es que en todos existe una alteración del sistema nervioso vegetativo. Los autores, por otra parte, se han mostrado unánimes en la apreciación de que la enuresis nocturna es particularmente frecuente entre neuróticos y psicópatas. Y es curioso, dicho sea de pasada, que estos términos de neurosis y psicopatía figuren siempre tan juntos, tan íntimamente unidos y que de hecho se confundan en la clínica. Que en las neurosis no lo es todo, ni mucho menos, el factor o factores ambientales, los estímulos externos, lo demuestra las frecuentes recidivas que sufren estos enfermos a través de su vida, con cualquier motivo, a veces fútil. No hemos, pues, de extrañarnos de las numerosísimas definiciones que se han dado de neurosis, y que autores de tanta categoría científica como un BUNKE o un K. SCHNEIDER, por ejemplo, hayan borrado tal término del capítulo de las entidades nosológicas independientes, asimilándole y confundiéndole con el de *psicopatías*. El desequilibrio, la desproporción entre estímulo y respuesta, se dan en ambas suertes de individuos; lo constitucional o "las tendencias disposicionales", también. Creemos que se impone una revisión del capítulo de las neurosis en un sentido menos literario y más organicista.

Pues bien, tanto en psicópatas como en neuróticos, han sido muchos los que señalaron la presencia de *anomalías de los procesos corporares* (LANGE): alteraciones vegetativas, "formas intensas de trastornos vosomotores que se manifiestan externamente por la tendencia a ruborizarse o a palidecer, e incluso por vértigos y lipotimias, por arritmias, acrocianosis", etcétera, etc. Entre tales disturbios también se señalan alteraciones que probablemente tienen un mismo origen, y que se refieren a glándulas como el tiroides (hiper o hipotiroidismo), y a la hipófisis, así como a las funciones sexuales. Enumerar todos los trastornos corporales sería reiterativo e inútil, puesto que son de antiguo conocidos. Y aun cuando BUNKE y LANGE se refieran especialmente a los psicópatas llamados "asténicos", cualquier psiquiatra ha comprobado en multitud de ocasiones que tales desequilibrios vegetativo-endocrinos se presentan en otros tipos de psicópatas, tales como displásicos, atléticos e incluso pícnicos, con mayor frecuencia en mujeres (\*).

(\*) Véase también el *Tratado de Psiquiatría* del profesor VALLEJO NÁJERA, en lo que concierne a este capítulo de psicopatías.

No se nos antoja acertado achacar la enuresis nocturna esencial a causas exclusivamente de carácter ambiental, psicógenas. Creemos que la causa habrá de buscarse en el trastorno del sistema vegetativo-endocrino, pues si bien no podrá desdoblarse en algunos casos el factor ambiental, éste tendrá fuerza suficiente cuando actúe sobre naturalezas predispuestas. El "desequilibrio anímico" tiene, que duda cabe, su importancia; pero no lo será todo, ni siquiera lo más importante. Cabe concebirlo al contrario: que el desequilibrio anímico sea efecto, no causa, de una disregulación vegetativa (SPERANSKI, NONNENBRUCH, MAS DE AYALA). Aun sin desdoblarni, ni mucho menos, el factor psíquico—puesto que también puede influir sobre el sistema autónomo—, de alguna forma se habrá de manifestar somáticamente. Al fin y al cabo, como dijo HOCHÉ, "... el espíritu no se cierre sobre las aguas". "En el espíritu del hombre puede haber error, nescencia, pecado, duda, zozobra, anhelo, pero no enfermedad; para que todos esos estados de espíritu lleguen a ser efectivas causae morbi, es necesario que engendren alteraciones psicofísicas capaces de suscitar, como reacción idónea, un doloroso y anómalo modo de vivir del hombre que las padece" (LAÍN ENTRALGO). Cuando las estructuras que conectan la corteza con el "cerebro interno" (KLEIST) y diencéfalo sufren alteraciones en algunos de sus tramos por causas constitucionales (malformaciones), endotóxicas, etc., el sistema nervioso vegetativo reaccionará desproporcionadamente a los estímulos ambientales, originando una neurosis o una reacción psicopática, que viene a ser lo mismo, aunque con distinto nombre. A veces sólo depende de la intensidad y la frecuencia de los síntomas psicopatológicos.

No son tampoco hallazgos inconectables los hechos, no puestos en duda por nadie, de los disturbios del carácter, de la personalidad —psicopáticos— que presentan sujetos que padecieron un traumatismo de cráneo, una encefalitis o una intoxicación, aunque para tales trastornos también se eche mano de un término: *pseudopsicopáticos*. En verdad, son tan idénticos unos y otros, que causa extrañeza esta denominación de falsedad, marcada a fuego, por los partidarios de esa psiquiatría mágico-literaria, tan superada hoy. Como si la conducta no fuese el termómetro más seguro de que disponemos para medir los grados de normalidad o anormalidad psíquica; y como si no se hubiesen descubierto en la actualidad alteraciones bioeléctricas, concomitantes con alteraciones de conducta, tanto en sujetos con lesiones anatómicas como en *ausencia* de ellas (J. CARAL y E. GONZÁLEZ). De ahí que en algunas neurosis originadas *exclusivamente por causas psíquicas* —hemos visto muy pocas, aunque escandalizamos a muchos— actúen y curen remedios *exclusivamente farmacológicos*. Por eso también son muy escasas las neurosis que curan solamente, y de una manera definitiva, con remedios psi-

coterapéuticos, aunque la psicoterapia siempre sea útil y conveniente en cualquier clase de procesos. Por lo general, los remedios psicoterapéuticos suelen ser largos—y ayudados con sedantes, tónicos, etc.—, y siempre nos queda la duda de si la fase neurótica no habría pasado espontáneamente. Cuando, por el contrario, la curación se consigue en un tiempo corto, verdaderamente espectacular, la psicoterapia es de índole sugestiva, casi nunca también *definitiva*, y lo *constitucional* se recorta con una intensidad extraordinaria.

Para nosotros, la enuresis nocturna esencial se debe a una alteración, a un desequilibrio *primitivo* del sistema nervioso mal llamado autónomo, y cuyo centro modulador de mayor estirpe es el hipotálamo. A una disfunción, cuya causa pudiera ser la disgenesia o la inmadurez del hipotálamo, entre otras, achacamos nosotros el origen de la enuresis nocturna. Los procesos psíquicos, no son más que consecuencia o factores coadyuvantes, incluso en algunas ocasiones desencadenantes, de un hecho preexistente: la *debilidad constitucional* de los centros diencefálicos del sistema nervioso vegetativo. El curiosísimo caso de FISCHER, que corrige la enuresis nocturna y el insomnio pertinaz de un niño de nueve años, con la amina despertadora *elastona*, demuestra a las claras hasta qué punto es de intenso y desconcertante el disturbio vegetativo en estos sujetos. Lo mismo cabe decir de los casos de S. KAUL, que trató con efetonina o efedrina. Y aun cuando MITTSCHERLICH y FEER refuten la idea de que la enuresis nocturna se deba al sueño demasiado profundo y, por tanto, quizá a una intensa vagotomía, es lo cierto que en muchos psicópatas se encuentra una hipertonia, un predominio del parasimpático, que al intensificarse más aún durante el sueño puede ser responsable de la apertura del esfínter vesical, tan rico en fibras parasimpáticas. En contra de ello habla el hecho de que muchos vagotónicos desde su infancia no fueron nunca enuréticos. El desequilibrio vagosimpático debe ser el causante, más bien que el predominio de uno u otro sistema, como indica el primero de los citados autores. En efecto, para él la enuresis nocturna se presenta en muchos casos junto con distonía vegetativa y posee muchas conexiones con un disturbio de la función del diencéfalo. Y como para SPERANSKI y otros muchos autores es el diencéfalo el centro, por así decir, de la alergia, hay investigadores que se preguntan si muchos enuréticos no serán alérgicos o lo habrán sido alguna vez. Ya veremos luego que uno de nuestros casos, que reaccionó brillantemente al Vincidol, era un niño de ocho años con frecuentes crisis de asma bronquial, crisis que, por cierto, también cesaron durante todo el tiempo en que estuvo sometido a tratamiento, mejorando mucho asimismo su estado general. Digamos ahora solamente que creemos con BALCÁZAR RUBIO que "... a través de los centros superio-

res se produciría el estímulo principal para el desarrollo del asma".

Cabe, naturalmente, que la enuresis nocturna sea la consecuencia de un *afán de venganza*, como se ha dicho muchas veces por numerosos autores. Gran número de psicópatas son negativistas, esto es evidente; pero en tal caso las micciones se efectuarán conscientemente, estando el sujeto bien despierto y sabiendo lo que hace. Y aun admitiendo que tuviesen lugar por un estímulo que brotase imperioso del subconsciente durante el sueño, sería extraño, a nuestro juicio, que se mantuviese la enuresis nocturna por espacio de meses y años, ya que habrá que valorar la extraordinaria labilidad afectiva de estos individuos, que si hoy odian mañana quieren con empeño.

Es muy posible, como antes consignamos, que la enuresis nocturna sea un síntoma más de inmadurez. La espina bífida no puede ser causa, sino un "compañero de viaje", un detalle más de inmadurez. ¿Cuántas y cuántas espinas bífidas no dieron jamás manifestaciones de enuresis? La enuresis nocturna podrá ser influenciada favorablemente hacia su curación por una forma de psicoterapia educativa, pedagógica. Todo niño—es de sentido común—, por el hecho de serlo, es un organismo inmaduro, una esperanza de realidad, de plenitud, y la educación ha de ser fundamental para su completo desarrollo en todos los órdenes. Pero no se nos negará los fracasos rotundos y numerosísimos de la terapéutica psicoterapéutica exclusiva para combatir la enuresis nocturna.

Insistimos. Creemos, pues—siguiendo las opiniones de otros autores—, que el origen de la enuresis nocturna hay que buscarlo en los disturbios del sistema neurovegetativo-endocrino, cuyo centro modulador, regulador u ordenador, como se le quiera llamar, es el hipotálamo con sus estructuras complementarias: hipófisis y seguramente otros territorios diencefálicos. A una disfunción, a una inmadurez, incluso a una disgenesia de alguno de esos territorios que el organismo, andando el tiempo, es capaz de compensar sabiamente, acontecimiento habitual en el ser humano, y muy particularmente en fisiopatología cerebral, achacamos nosotros las causas de la enuresis nocturna. Claro es que el psiquismo alterado consecutivamente y por los factores externos—que también podrán jugar un papel nada despreciable—influirá asimismo sobre el sistema neurovegetativo-endocrino, cerrando así el círculo. Pero para el niño, la enuresis nocturna no es un hecho nuevo; es un hecho que ya existía desde su nacimiento, que posee una continuidad, y es lógico que sea él—lo primitivo—lo que influya sobre el psiquismo y no el psiquismo sobre un acontecer habitual. En definitiva, enuresis nocturna y psiquismo alterado marcharon juntos desde siempre. Son dos fenómenos, de una misma causa, que se percibe anclada en lo somático. Porque si el niño dejó de orinarse a la edad normal, y es años más

tarde cuando de nuevo vuelve la enuresis, tendremos motivos más que suficientes para que nos quepa la sospecha, de enormes amplitudes, de que se deba tal enuresis a causas exógenas, también somáticas, desde luego, aunque sean capaces de arrastrar al psiquismo secundariamente hacia el desequilibrio: nefritis intersticial, encefalitis, etc.

Es interesante, por otra parte, que la enuresis nocturna se haya considerado por algunos autores como manifestación epileptica. Es interesante, porque en la epilepsia es donde observamos con mayor abundancia los trastornos vegetativos más diversos (acrocianosis, sudoración, disturbios del metabolismo del agua, etcétera), y para los investigadores de la escuela de Montreal (PENFIELD, JASPERS, etc.) el estímulo o descarga origen del acceso partiría de las estructuras diencéfalo-hipotalámicas. Nos llevaría demasiado lejos apuntar el papel que en la actualidad se atribuye a los territorios inferiores y profundos del lóbulo temporal y sus conexiones con diencéfalo en relación con los estados emocionales y con la epilepsia. La participación del *sistema límbico* en esos alucinantes problemas de la patología se encontrará en la muy completa monografía de BARRAQUER BORDÁS. Bástenos consignar a nosotros las experiencias de RANSON y BARD (1934), relativas a la descarga motora y vegetativa que tiene lugar a la estimulación del hipotálamo, y a la desaparición de las graves reacciones emocionales provocadas por leves estímulos externos en el animal decorticado al lesionar la parte posterior del hipotálamo; también los accesos epilepticos de tipo psicomotor, provocados experimentalmente (GASTANT, BADER, NOQUET, VIGOUROUX y CORRIOL), por estimulación, entre otras estructuras, de gran número de las correspondientes a diencéfalo y particularmente al tálamo, *hipotálamo* y tegmento del mesencéfalo y, finalmente, la interpretación de DENNY - BROWN (1953) sobre la micción, entre los efectos vegetativos determinados por KAADA, según la cual el sistema límbico inhibiría la contracción de la vejiga.

SOLÉ SEGARRA (1946) actúa sobre diencéfalo, por medio de electrochoque, para influir sobre los centros neurovegetativos que regulan la micción, y MARSON (1955) sugiere que en muchos casos de enuresis nocturna esencial existiría una relativa poliuria nocturna. Podría interpretarse este ligero trastorno del metabolismo del agua como una diabetes insípida "minor" que se establecería durante la noche. Por ello, quizá, MARSON trata la enuresis nocturna con extracto de posthipófisis en forma de rapé, comprobando que la pituitrina es capaz de inhibir intensamente la diuresis durante cinco a diez horas, hecho, por otra parte, ya demostrado por BONACORSI en 1925. He aquí, pues, cómo parece dibujarse con trazos vigorosos la acción del hipotálamo en la enuresis nocturna esencial, ya que BARGMANN ha puesto de manifiesto que los

gránulos coloides del lóbulo posterior de la hipófisis proceden del diencéfalo (neurocrinia hipotalámica de Roussy y Mosinger), y el haz hipotálamo-hipofisario (supraóptico-hipofisario y paraventricular-hipofisario) sería la vía neurosecretrora que conduciría a la posthipófisis la secreción de las células tuberianas. Ya en los primeros trabajos de Bargmann se lanza la hipótesis, con amplia base científica, de que tal secreción, la sustancia gomori-positiva, esté ligada de alguna manera a la hormona antidiurética, hipótesis que, si no ha podido ser confirmada, sí se ha demostrado la existencia en los núcleos supraóptico y paraventricular del perro de adiuretina y oxitocina. Por otra parte, en 1923, Celestino da Costa señaló infiltraciones perivasculares identificables con las imágenes de acumulación de sustancia gomori-positiva alrededor de los vasos de la neurohipófisis descritos por Bargmann. También S. W. Smith (1951), entre otros muchos investigadores, ha comprobado esta doctrina de la secreción hipotalámica; pero, en realidad, la demostración definitiva de que el lóbulo posterior no es más que el almacén de las hormonas retropituitarias, nos la dan, trabajando por separado, Drager (1950), Hanström (1952) y Ellen Thomsen (1953). Asimismo para Da Costa, el gran histólogo de Lisboa, extraordinario precursor de la doctrina de la neurosecreción, la sustancia generalmente conocida por "gomori-positiva" no sería otra cosa que la forma granulosa de la hormona antidiurética, o por lo menos su soporte o vector.

\* \* \*

Pues bien, partiendo de este concepto central de la enuresis nocturna esencial, y de la acción hipotálamo-diencefálica del Vincidol, hemos administrado esta droga a tres individuos afectos de enuresis nocturna en los que habían fracasado diversos tratamientos. En otro caso más, muchacha de veintiún años, existían claros antecedentes de accesos comiciales, y aun cuando éstos no tenían lugar en la temporada en que se inició la terapéutica con difenilhidantoína, era lógico advertir que la enuresis era un equivalente de la crisis epiléptica. Lo traemos aquí porque nos servirá de referencia para poder precisar todavía con mayor exactitud la acción del Vincidol, que como puede verse en las figuras adjuntas es idéntica a la de las otras drogas hidantoínicas (figs. 2, 3 y 4).

Como se podrá apreciar, hemos empleado a manera de placebo, al comienzo del tratamiento, dosis muy pequeñas, prácticamente ineficaces, de Vincidol, y hemos procurado sugestionar al enfermo señalándole la extraordinaria potencia y eficacia de tal medicación. En otro caso, hijo de una compañera, ni siquiera conocemos al enfermo. Hemos procurado hacerlo así para evitar todo factor sugestivo. Fué su madre, médico, como decimos antes, la que se encargó de medicinarle, siguiendo nuestras pautas, como si se tratase de uno de tantos fármacos.

Todos los casos, como puede verse, han reaccionado a la terapéutica de una manera idéntica. La micción durante el sueño tuvo lugar todas las noches hasta que se alcanzó una dosis suficiente de medicamento. Esta curva es muy semejante a la que se advierte cuando administramos a un epiléptico dosis pequeñas, no terapéuticas, de uno de tantos fármacos que combaten los accesos de esta enfermedad. Aun alcanzando la dosis eficaz, la enuresis no cesa hasta los dos o tres días de su empleo. Asimismo tales curvas, como puede observarse, son idénticas cuando se trata de la dimetil-ditiohidantoína o de otro hidantoíno no antitiroidio. Al iniciar la experiencia, recomendamos la ingestión de escasos líquidos durante las horas precedentes al descanso, así como que se despertase alguna vez a los enfermos durante la noche para hacerles orinar; pero, a fuer de sinceros, no hicimos demasiado hincapié en tales consejos y, en realidad, esas prácticas distaron mucho de haber sido aplicadas con rigurosidad.

Con ello queremos demostrar que la diuresis no se modifica a través de un mecanismo tiroideo, sino central, particularmente hipotalámico, ya que, insistimos, las curvas son idénticas, tanto al emplear la dimetil-ditiohidantoína (antitiroidio) como cuando se usa el difenil-hidantoíno sódico (no antitiroidio).

Nosotros, al revés que otros distinguidos autores, no estamos en condiciones de demostrar la acción directa del Vincidol sobre la glándula tiroides, y sí creemos ver claro un mecanismo central, hipotalámico, del citado fármaco.

Otro hecho interesantísimo nos plantea el caso número 2, en el que no sólo cesa la enuresis nocturna con el empleo del Vincidol, sino también sus frecuentísimos accesos de asma. Estos accesos volvieron cuando se hizo uso del Labopal. De continuar en otros enfermos asmáticos que tenemos en estudio el beneficioso efecto de la droga citada en primer lugar, nos decidiríamos a incluirlos en una publicación especial. Digamos ahora solamente que tal resultado puede ser un dato más demostrativo de la acción hipotalámica de la dimetil-ditiohidantoína. El radical de azufre no indica forzosamente una acción directa sobre tiroides, sino propiedades antitóxicas, antieoxidativas y desensibilizantes. Ya recordamos en otro lugar de este artículo las ideas de SPERANSKI y otros autores, según las cuales el diencéfalo sería el centro de la alergia.

\* \* \*

Finalmente, hemos podido tratar una diabetes insípida esencial con Vincidol. He aquí el caso:

J. Z. M., de diecisiete años de edad, natural de Orihuela, con domicilio en Elche. Tipo constitucional asténico. Padece de diabetes insípida desde hace seis o siete años. Tanto el enfermo como su madre no aportan ningún dato que aclare la causa de su padecimiento. Lleva unos ocho meses sin tratamiento de ninguna clase. Cree que está peor ahora y por eso acude a nuestra consulta.

Enfermo: M.H.B. Edad: 10 años. Con Hidantoína antitiroidea



Enfermo: G.A.C. Edad: 21 años Con Hidantoína no antitiroidea

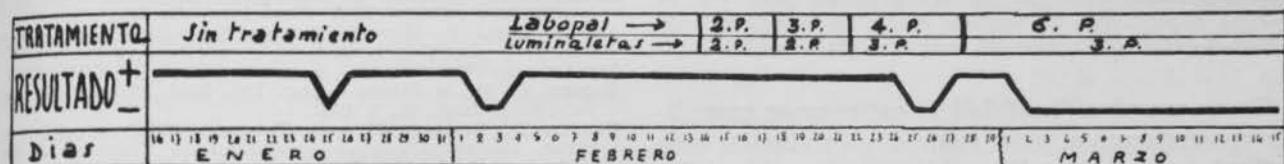
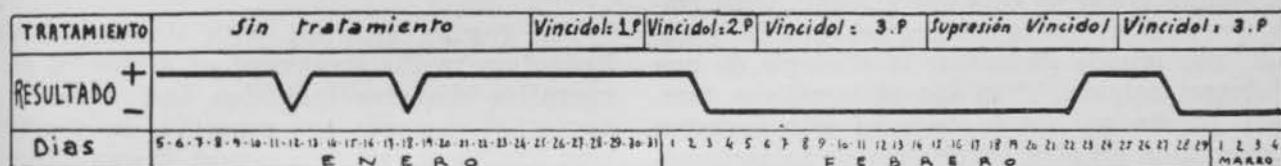


Fig. 2.

Enfermo: V.M.A. Edad: 14 años Con Hidantoína antitiroidea.



Enfermo: V.M.A. Edad: 14 años Con Hidantoína no antitiroidea.

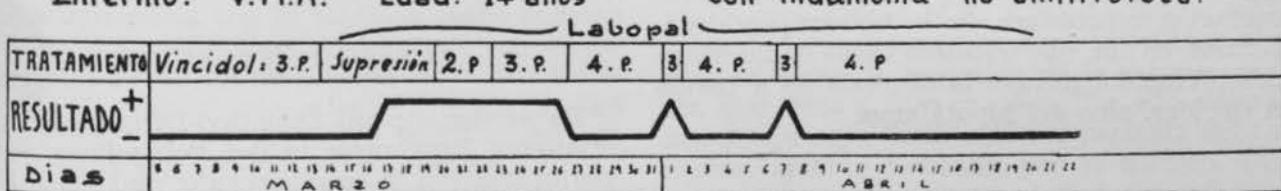
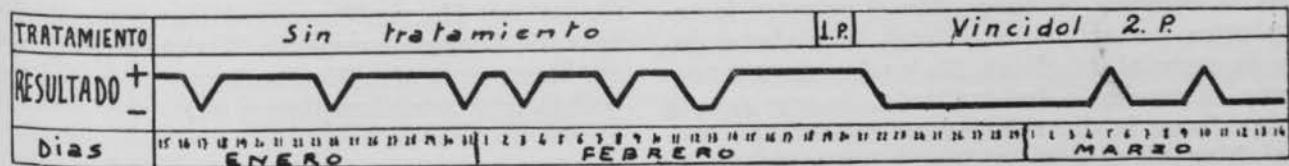


Fig. 3.

Enfermo: JL.M.S. Edad: 8 años. Con Hidantoína antitiroidea



Enfermo: JL.M.S. Edad: 8 años. Con Hidantoína no antitiroidea.

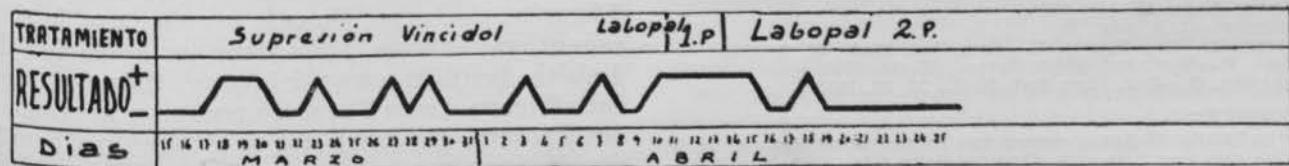


Fig. 4.

En efecto, orina 12 litros en las 24 horas. En esta orina no hay nada patológico, excepto su escasa densidad: 1.009. Exploración neurológica, incluido examen de fondo de ojo, campimetría, agudeza visual, etc., sin hallazgos patológicos. Radiografía simple de cráneo, normal.

El 5 de octubre del corriente año iniciamos el tratamiento con dos comprimidos diarios, en dos tomas, de Vincidol F. A propio intento seguimos la dosificación señalada en sus casos por VIDAL RIOS. El día 13 vemos de nuevo al enfermo, el cual controla rigurosamente cada 24 horas la cuantía de su diuresis. Su aspecto ha mejorado: un poco más lleno de carnes, color de cara más saludable, etc. Lleva tres días orinando 6-7 litros. El día 17 lo vemos nuevamente. Orinó 5 litros en las 24 horas. La mejoría en todos los aspectos es muy ostensible.

El muchacho continúa en tratamiento, pero por la marcha rápida que ha seguido hacia la curación, todo induce a creer que mejorará más aún (\*).

Como nuestra finalidad la estimamos cumplida, no esperamos más tiempo y enviamos este artículo para su publicación, que tanto se demoró en espera paciente de poder tratar, por lo menos y como contraprueba, un caso de diabetes insípida esencial con Vincidol. No nos cabe la menor duda de que la dimetil-ditio-hidantoína resulta eficaz en esta enfermedad. Debe emplearse siempre que la barrera del vocablo "esencial" nos impida vislumbar la etiología de una diabetes insípida. Y en las sintomáticas también, puesto que en lo *esencial* sólo hacemos acotar toda nuestra ignorancia de lo *sintomático*. Creemos que con el empleo de este fármaco incluso podremos llegar a la conclusión de si existen o no lesiones o alteraciones orgánicas. Aun cuando éstas puedan ser reversibles sin el empleo de la medicación, por un proceso de regeneración espontánea de la textura nerviosa. Creemos, en fin, que nuestros casos demuestran que el Vincidol influye la diuresis no a través del tiroides, sino del hipotálamo.

#### RESUMEN.

Se exponen los resultados obtenidos con la dimetil-ditio-hidantoína en el tratamiento de un caso de diabetes insípida postoperatoria y en tres de enuresis nocturna. En el primero la terapéutica fracasó, pero en otro de diabetes insípida esencial fué eficaz. En los de enuresis nocturna el resultado fué brillante. Se cree que la droga frena la diuresis por su mecanismo central, hipotalámico.

#### BIBLIOGRAFIA

- A. BALCELLS GORINA.—Bol. Inst. Pat. Méd., 9, 184, 1954.  
 WEILL, J. y BERNFIELD, J.—"Le Syndrome Hypothalamique". Masson & Cia., editores. Libraires de L'Academie de Médecin, págs. 138-139, 1954.  
 SPECTRUM.—I, 1, pág. 18.  
 RIEBER, C. W. y SILVER, S.—Ann. Int. Med., 37, 2, 1954.  
 ARASA, F.—Rev. Inf. Méd. Terap., 25, 14, 1950.  
 MARAÑÓN, G.—Bol. Inst. Pat. Méd., 10, 22, 1955.

(\*) El día 25 nos asegura que orina normalmente. Se le indica que continúa con Vincidol ocho días más. Desde entonces no hemos vuelto a saber de él, suponiendo que seguirá bien (3-XII-1956).

- RUIZ REY, A.—Rev. Clin. Esp., 52, 183, 1954.  
 HAZARD, R., CHEYMOL, J., CHABRIER, P. y SMARZEWSKA, K.—Ann. Pharm. Franc., 1, 569, 1949.  
 FLORIDO MUÑOZ, M.—Bol. Inst. Pat. Méd., 9, 195, 1954.  
 MARTÍNEZ DÍAZ, J.—Bol. Inst. Pat. Méd., 8, 201, 1953.  
 PALMA ALONSO, J. y BONILLA MIR, F.—Rev. Clin. Esp., 59, 219, 1955.  
 TAVERNA TORM, M.—Trat. de Pat. y Clín. Méd., 5, páginas 704-762.  
 WRIGHT, S.—Fisiología aplicada. 5.ª edic. española de la 9.ª edic. inglesa. Manuel Marín, editor. Barcelona.  
 ZUZECK NOVAK, T.—Bol. del Inst. Pat. Méd., 10, 32, 1955.  
 BOTAS GARCÍA-BARBÓN, V.—Rev. Clin. Esp., 45, 411, 1952.  
 VARELA DE SEIJAS, J.—Rev. Clin. Esp., 59, 156, 1955.  
 VIDAL RIOS, O.—Bol. Inst. Pat. Méd., 10, 216, 1955.  
 NOVEDADES TERAPÉUTICAS—Rev. Clin. Esp., 58, 52, 1955.  
 SOLE SEGARRA y LEONHARD K.—Manual de Psiquiatría, página 415 (1953). Edit. Morata.  
 OSWALD BUNKE.—Nuevo tratado de enfermedades mentales, págs. 183-184, 1946.  
 NÁJERA, V.—Tratado de Psiquiatría, pág. 1.178. Salvat, 1944.  
 CAVAL, J. y GONZÁLEZ, E.—Anales de Medicina. Org. de la Academia de Cienc. Méd. Barcelona, 41, 215, 1955.  
 MAS DE AYALA, I.—Rev. de Psiquiatría y Psicología Méd. de Europa y América Latina, 11, 2, abril-mayo-junio, 1955.  
 MANZANARES GONZÁLEZ, J.—Rev. Clin. Esp., 57, 217, 1955.  
 RIEBER, C. W. y SILVER.—Ann. Int. Med., 37, 2, 1952. Ref. Rev. Clin. Esp., 51, 1, 1953.  
 SANTON, P., SIMONET, H. y L. BROUHA.—"Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale". Masson & Cie, 1952.  
 BALCÁZAR RUBIO, M.—Rev. Clin. Esp., 10, 42, 1949.  
 DA COSTA, C.—Rev. Iber. Endocrinol., 1, 7, 1954.

#### SUMMARY

The results attained with dimethyl-dithio-hydantoin in the treatment of a case of post-operative diabetes insipidus and 3 cases of nocturnal enuresis are reported. In the first case treatment failed. However, it was effective in a case of essential diabetes insipidus. The result was dramatic in nocturnal enuresis. It is thought that the drug checks enuresis through its central hypothalamic mechanism.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die mit Dimethyl-Ditio-Hydantoin erlangten Ergebnisse in der Behandlung einer postoperativen Wasserharnruhr und bei 3 Fällen von nächtlicher Harnentleerung besprochen. Beim ersten Fall versagte die Behandlung, während sie bei einem anderen Fall von wesentlicher Wasserharnruhr wirksam war. Das Ergebnis war glänzend bei den Fällen von nächtlicher Harnentleerung. Es ist anzunehmen, dass die Diuresehemmende Wirkung der Droge auf ihren zentralen Mechanismus über den Hypothalamus zurückzuführen ist.

#### RÉSUMÉ

On expose les résultats obtenus par la dimétilditio-hydantoïne dans le traitement d'un cas de diabète insipide postopératoire, et dans 3 cas d'enurèse nocturne. Dans le premier cas, la thérapie échoua, mais dans un autre cas de diabète insipide essentiel cette thérapie fut efficace. Dans l'enurèse nocturne le résultat fut brillant. On croit que la drogue réfrène la diurèse par son mécanisme central hypothalamique.