

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XXXIX

31 DE DICIEMBRE DE 1950

NUM. 6

## REVISIONES DE CONJUNTO

### EL METABOLISMO DEL TIROIDES Y EL I RADIOACTIVO

C. BLANCO SOLER.

Servicio de Nutrición y Medicina general del Hospital de San José y Santa Adela. Jefe: Dr. BLANCO SOLER.

La importancia del tiroides en el metabolismo del yodo es cosa bien sabida y empleada hace años en la terapéutica de las enfermedades de esta glándula endocrina. Nosotros, fieles a esta terapéutica, concretamos en 1943 en un trabajo los motivos que para ello teníamos.

Antes de la aparición del yodo radioactivo, suponíamos experimentalmente que el yodo era una necesidad para el metabolismo del organismo en general. Que la dosis diaria que se requería, como término medio, era 100 gammas. En miligramos, 0,02 y, como máximo, 0,07. Que los niños exigían más cantidad porque es más activo su metabolismo. Que el yodo se absorbía fácilmente y se fija en los músculos, especialmente el miocardio, hígado, glándulas, ovarios, hipófisis, diencéfalo, etc.; pero que en el tiroides era donde encontraba mayor acomodo. Que esta glándula encerraría casi la mitad del yodo del organismo. MARINÉ demostró que de 38 mgr. dados por la boca, 18 se depositan inmediatamente en la glándula dicha, que representa ponderalmente el 700 del peso del cuerpo. Que la actividad del tiroides se proporcionaliza a tenor de su contenido en I, total para la mayoría de los investigadores. El tiroides tendría la función de combinarlo con un producto orgánico, aminoácido o con una globulina. Como consecuencia, se suponía que siempre que se encontraba un trastorno del metabolismo del yodo aparecería una afección tiroidea o viceversa. Este modo de pensar de SACGESSER se popularizó entre los estudiosos.

Se dió importante papel en este metabolismo a la hipófisis y al diencéfalo. Para LOESER y THOMSON era por intermedio de la hipófisis como actuaría el yodo en el tiroides. La acción de la tiroxina sería especialmente sobre los centros del cerebro medio (ISSEKKUTZ). Para SÁNCHEZ CALVO los compuestos

yodados debilitarían la acción tireotropa de la hipófisis y paralizarían la función tiroidea; el yodo inorgánico intervendría en la producción de tireoestimulinas hipofisarias; el cuerpo tiroides perdería la facultad de retener el yodo por la influencia de la hormona hipofisaria anterior (HAMILTON y LOSLEY); el yodo se acumularía en el cerebro medio, sobre todo en los enfermos hipertiroides y en los animales intoxicados por tiroxina (BROGLIE); la extirpación del tiroides disminuiría la cuantía yódica del sistema nervioso central.

Se suponía también que la tiroglobulina encerraba la hormona tiroidea y que a la tiroxina se llegaba por yodización de la diyodotirosina. La yodotiroglobulina sería un péptido en el que entrarían a formar parte la tirosina y la diyodotirosina. Por acción enzimática y síntesis a través de la diyodotirosina es liberada la tiroxina a razón de 0,33 miligramos por día.

En general, un aumento de oxidaciones por cualquier causa requeriría del organismo una mayor actividad tiroidea y un mayor gasto y necesidad de yodo. La tiroxina sería capaz de disociar la combinación del O<sub>2</sub> con la hemoglobina.

De todo esto se sacaban conclusiones patológicas, y el bocio sería una deficiencia de yodo, como el hipertiroidismo un trastorno de su metabolismo. El hipertiroidismo tendría un balance yodonegativo, y la pérdida del metaloide sería extraordinaria, invirtiéndose hasta el ritmo de su eliminación, aumentando hasta el 40 por 100 en las heces con respecto a la orina, que es la normal y principal vía de eliminación. El basedowiano presentaría hiperyodemia; yoduria, curva provocada de yodo en sangre prolongada y alta, etc. Cuando dábamos a estos enfermos yodo en las primeras cuarenta y ocho horas, lo retenían cuatro veces con más intensidad que los normales. Ya se suponía que las dosis mínimas de yodo eran más eficaces para el estudio del metabolismo que las grandes. CURTIS hablaba de la cifra de yodemia en el basedow como de más seguridad diagnóstica que el propio metabolismo basal.

La yodemia oscilaba y oscila entre 6 y 12 gammas por 100 en ayunas, y aumentaría con el embarazo, las fiebres, menstruación, leucemias, etc. Natural-

mente que las consecuencias terapéuticas eran evidentes y el yodo se venía dando para el tratamiento del bocio en general y del basedow en particular; desde TROUSSEAU en el pasado siglo, revalidado por PLUMER hace treinta años y pese a la opinión de MAY y su escuela hace diez años, ha sido el yodo tratamiento fundamental no cruelto del basedow hasta la aparición de las modernas sustancias anti-tiroideas.

## II

La aparición de los isótopos radioactivos ha confirmado en mucho, rectificado en algo y ampliado con nuevos descubrimientos cuantas nociones se tenían del problema, algunas de las cuales dejamos apuntadas en nuestras anteriores líneas.

El radioyodo se prepara mediante el bombardeo de telurio por neutrones procedentes de un ciclotrón.

Se conocen diecisésis isótopos radioactivos, pero son tres los que nos interesan: el 128, con un período de semidesintegración de veinticinco minutos (HERTZ, ROBERTS y EVANS, 1938; LEBLOND y SICE, 1940). El 130, cuyo período se alarga a doce horas (MANN, 1942), y el 131, cuyo período es de ocho días (HAMILTON y SOLEY, 1939; PERLMAN, 1941, etcétera). Hoy, con el ciclotrón y la pila de uranio, es el último el que se ha generalizado en terapéutica y biología.

El cuerpo tiroides se sabe que está constituido por pequeñas vesículas, con tendencia a la esferoididad, formadas por una sola capa de células (tiroïdios). La cavidad de estas vesículas se halla ocupada por una sustancia viscosa: la coloide. Entre las vesículas se mezcla el tejido de sostén con los vasos, capilares y nervios. SUNDER-PLASMAN habla de otras células de núcleo claro, que serían el último eslabón del aparato neuro-vegetativo vagal y que actuaría sobre la materia coloide, licuándola enzimáticamente. Estas células estarían al lado de los tiroïdios y muchas en contacto con la cavidad folicular. El valor de estas células sería de primer orden para darnos cuenta de la fisiopatología vegetativa en el basedow.

¿Cómo podríamos explicar el funcionalismo de esta glándula? Aparte de la teoría de SUNDER-PLASMAN a que nos hemos referido, y que confiere a las células *Nh* (de núcleo claro) la función de licuar la materia coloide y transportarla después a la economía general, bajo el control del aparato parasimpático, supondremos como primer punto cierta función a la materia coloide. ¿Es ésta un producto de desecho o un producto activo? Y si la consideramos el producto activo de la glándula, ¿cómo ganará los vasos sanguíneos? ¿Se filtrará al través de los intersticios celulares? ¿Llegará al torrente circulatorio por los estallidos de los folículos a tensión? ¿Las células tendrán una doble polaridad, acumulando la coloide por su frontera interna y vertiendo por la externa la hormona en la economía? Insistimos que la célula *Nh* tendría la función bajo el influjo nervioso de licuar por un proceso enzimático —acetilcolina?— la coloide y trasladar el producto al aparato circulatorio. Estas células no serían las que segregan la coloide, sino las que transforman y transportaran la hormona activa a la economía. Así, por ejemplo, el tiroides en reposo o el de un bocio coloideo tiene sus folículos cargados de coloide y las células *Nh* raras o emigradas de aquéllos y de los tejidos perivasculares. En cambio, en el basedow, aparecen sus folículos vacíos, con una gran cantidad de células *Nh* acumuladas sobre

ellos. Esta imagen puede producirse por hormona tireotropa. Sea como fuere, el caso es que queda sin explicación el fenómeno y que ninguna de las teorías que hemos esbozado goza del asentimiento general.

Pero lo que no se discute es el papel que el yodo juega en la función de la glándula tiroidea. Es el órgano más rico en yodo. La tiroglobulina, que constituye la base de la sustancia coloide, al hidrolizarse da lugar a dos aminoácidos yodados: la diyodotirosina y la tiroxina.

RANDALL demostró ya en 1929 que la porción acídosaluble de los hidrolizados de tiroglobulina estaba constituida por diyodotirosina. La tiroglobulina, que representa la casi totalidad de la vesícula coloide ha podido ser extraída en buen estado de pureza por precipitaciones fraccionadas. (ROCHE, DERRIEN y MUCHEL, 1947). Su peso molecular es de 700.000, y por lo tanto basta con esto para renunciar a considerarla la hormona circulante del tiroides. La tiroxina fué considerada por RANDALL como la hormona tiroidea. HARRINGTON, en 1926, proyectó su fórmula, y BARGER la sintetizó. Los trabajos de WOLFF y CHEIKOFF (1948), utilizando el yodo radioactivo <sup>131</sup>, suponen que la hormona circulante estaría formada por tiroxina pura débilmente unida a una fracción proteica de ligero peso molecular.

En la glándula, el 10 por 100 del yodo se encuentra en estado mineral y el 90 por 100 en estado orgánico, incluido en la gruesa molécula proteica a que nos hemos referido: la tiroglobulina. La conducta del yodo con respecto al tiroides podría explicarse por su configuración atómica. Además el yodo pertenece al grupo halógeno, que tiene preferencia por el tejido tiroideo; así el bromo (PEARLMAN, 1941), el flúor (el tratamiento por el flúor de los bocios y por la fluortirosina es de estos últimos años), etcétera parecen actuar de parecida manera que el yodo (FALLEMBERG, 1943; WILSON y colaboradores, 1940-41) y la cosa requiere de nuevas investigaciones. El cuerpo más pesado de la serie halógena elemento 85, llamado Astato, conocido solamente en su fase radioactiva inestable, tiene una afinidad casi idéntica que el yodo para el tejido tiroideo (HAMILTON y SOLEY, 1940). El propio manganeso, de estructura atómica parecida a los halógenos, se fija en el tiroides en mayor cantidad que en otros órganos (RAY y DEYSACH, 1942). El intento de tratamiento del basedow con manganeso, de que daremos cuenta en breve, tiene el fundamento que acabamos de indicar. Ahora bien, el yodo se acumula en el tiroides (10.000 veces más que en cualquier otro órgano) mucho más que otros halógenos y sobre todo es utilizado por la glándula para realizar su hormona activa. Si en la tiroxina los átomos de yodo son reemplazados por otros halógenos, como el cloro o el bromo, las sustancias obtenidas tetrabromotiroxina o tretraclorotiroxina son 200 veces menos activas que la primera (ABDERHALDEN y WERTHEIMER, 1928; LEBLOND y GRAD, datos inéditos). No obstante los estudios modernos (1950) de GENNES, DELTOUR y colaboradores, repitiendo antiguas investigaciones de yodificación de albúminas, han hallado un compuesto bromoyodado de la caseína eficaz, que usan con éxito en el tratamiento de deficiencias tiroideas, y unido a los derivados del tiuracilo en el basedow suponen evitarían la exoftalmia en algunos casos (1950).

Las necesidades de yodo diarias por el organismo dijimos ya que eran 100 gammas. Por bajo de esta cantidad aparecen trastornos tiroideos que llamamos bocios y trastornos funcionales del tiroides.

La aparición del radioyodo ha permitido observar la glándula endocrina *dentro de sus posibilidades fisiológicas*. La cantidad de yodo de la sangre normal es pequeñísima, y la observación que veníamos haciendo experimentalmente hasta ahora se realizaba con cantidades enormes que el organismo jamás usa para su funcionamiento. No existían tampoco técnicas de análisis ni de producción de tan pequeñísimas porciones. Los isótopos han permitido remediar el clima biológico normal del tiroides con respecto al yodo.

Con el yodo radioactivo distinguimos el que proporcionamos del que el organismo puede previamente contener. Por lo tanto, las consecuencias a deducir pueden ser extraordinarias.

Las dosis a estudiar serán: a), menuda, pequeña, que es la fisiológica; b), la dosis farmacológica, que es más elevada, y c), la experimental, que depende del investigador y su objeto.

El radioyodo se absorbe por la mucosa del aparato gastrointestinal, por el aire inhalado y por la piel. Es la vía gastrointestinal la que sirve de puerta de entrada comúnmente en la fisiología y farmacología tiroidea. La eliminación se hace por la orina principalmente, en cantidades muy reducidas por las heces y sólo trazas indispensables por otras excreciones. *La inversión de esta forma de eliminación es un indicio de enfermedad del tiroides*, como hemos ya apuntado. La absorción del radioyodo por el aparato digestivo llega en sangre a la misma concentración que si la dosis la damos intravenosamente. (Estudios, en animales de experimentación, de LEBLOND, 1945.)

Ahora bien, en el aparato digestivo hay un doble juego de absorción y excreción. Cuando damos una dosis de radioyodo intravenosa, en treinta minutos se encuentra en el jugo gástrico (como ácido yodídrico), y como en las heces sólo se recogen cantidades mínimas, hay que pensar que existe un mecanismo de excreción gástrica e intestinal seguido de una reabsorción en las porciones bajas del aparato digestivo que prevenga de una eliminación del isótopo radioyodado y, por tanto, de una posible pérdida del mismo. Parece, pues, iniciarse un problema de acumulación; pero, ¿en dónde? Lo curioso es que este juego de absorción y de eliminación, que debe tener relación con las dosis que inyectamos, se da en casi todos los segmentos digestivos. El estómago, aislado, y aun otras porciones del intestino, aisladas también, absorben el radioyodo (COLM). Una vez pasada la barrera intestinal aparece en los espacios intercelulares de los tejidos en lógico comercio con las células, salvo en el tiroides y en los órganos de excreción, hígado, riñón, etc. El tiroides usa el yodo en forma ionizada; cuando aparece en los alimentos en esta forma se aprovecha inmediatamente, cosa ya entrevista por MARINÉ. El ioduro radioactivo es convertido a ritmo acelerado en yodo combinado a proteína en el plasma. A las veinticinco horas halla CHAIKOFF el 90 por 100 de I inyectado unido a proteína en el plasma de las ratas. Si las ratas se tirodeictomizan la proporción será mucho menor.

Por el riñón se eliminan, según la dosis, especialmente en las primeras seis horas, decreciendo gradualmente la cantidad en la sangre y espacios intercelulares de los órganos (PEARLMAN). El yodo se separa por el riñón con mayor rapidez que los otros cuerpos de su grupo y se acelera por cantidades crecientes de cloro (RIGGS).

Los estudios experimentales de BAUMANN en 1896, de MARINÉ (1915) y colaboradores, en anima-

les y en tiroides perfundidos, que demostraron la apetencia extraordinaria de esta glándula para el yodo, han sido confirmados con el radioyodo por HERTZ, ROBERTS y EVANS. El yodo ionizado entra rápidamente en la glándula; el yodo de la tiroxina difícilmente, y algo mejor, pero también con dificultad, el de la diyodotirosina. El tiroides absorbe el yodo dentro del primer cuarto de hora y colecta un promedio de 80 veces más que los otros tejidos del cuerpo.

HALSTON, en el hombre, ha estudiado el comportamiento normal y patogénico de una dosis fuerte de ioduro sódico radioactivo (equivalente a 12 a 50 microgramos de Ra) en ayunas y diluido en 100 c. c. de agua. Recogía la experiencia con el contador y tubo de Geiger aplicado al cuello.

La cantidad de yodo fijada por el tiroides varía según la dosis inyectada. Las grandes dosis ocasionan al tejido tiroideo una concentración que no puede ser rebasada, por lo que repetir un exceso de yodo sería inútil, porque no se fija. La glándula se dice entonces que está saturada y se paraliza la unión del I a la molécula proteica, base de la hormona (LENZ, 1938). En la experimentación animal se comprueba que el tejido fresco fija de 10 a 20 mgr. de yodo por 100, y que nueva dosis de yodo dada después de la primera fuerte no aumenta el contenido que el tiroides tenía logrado por esta última. Entonces la nueva dosis queda en los espacios intercelulares de los tejidos y tiende a eliminarse de manera oportuna por los emunctarios naturales, de los que hemos hecho antes mención. Las grandes dosis son tomadas instantáneamente, pero es indudable que el tiroides goza de un mecanismo que, como dice LEBLOND, previene el acumulamiento de más de 10 a 20 mgr. por 100 a su contenido habitual o preexistente.

Las dosis mínimas de yodo, que se han hecho posibles gracias al isótopo radioactivo, acerca, como dijimos, la experimentación a la fisiología del organismo, y remedian aquellas dosis tenues que acompañan a los alimentos y forman la base del metabolismo normal. Las pequeñas dosis van lentamente acumulándose en el tiroides, pues la glándula toma de la corriente sanguínea el yodo que necesita para la formación de la hormona. Una demanda de ésta por el organismo requerirá de mayor cantidad del halógeno. El frío, por ejemplo, produce en los tiroides imágenes histológicas de hiperactividad, y el calor de hipofunción tiroidea. WATZKA ha podido demostrar lo primero en los sujetos muertos por congelación. Es indudable que en el primer caso busque la glándula más yodo para cubrir su hipofunción, y en el invierno el organismo tiene más necesidades del metaloide, como es más fácil el estallido de enfermedades tiroideas.

No obstante, el tiroides es una glándula de almacenaje y producción de hormona. Posiblemente lo que almacena no es su hormona, sino un estado previo que se transforma en hormona activa según la necesidad o demanda. Este mecanismo nos demuestra la admirable prevención de la Naturaleza para momentos de carencia yódica de los alimentos. La patología del tiroides sería el fracaso de todo el sabio fenómeno de prevención a que aludimos.

Si la dosis mínima se proporciona a animales cuya dieta es rica en yodo, y por lo tanto cuyo medio interno tenga el metaloide en abundancia, nuestra dosis servirá para bien poco o realizará la saturación a que nos hemos referido para las dosis altas o farmacológicas, porque habrá, como dice LEBLOND, una especie de saturación crónica.

La dosis mínima o "fisiológica" de yodo radiactivo se elimina bajo la misma pauta que hemos indicado para los demás. HAMILTON y SOLEY (1940) encontraron, cuatro horas después de la inyección, un 12 por 100 en la orina y menos de 1 por 100 en las heces. Dieciocho horas después, el 37 por 100 había pasado a la orina y el 17 por 100 aparecía en las heces. Esta eliminación se ha usado para el diagnóstico de los procesos del tiroides.

El yodo lo fija la glándula bajo la forma ionizada (iodide de los anglosajones). La cantidad que llamamos de yodo en el tiroides normal es menos del 5 por 100 ionizado; el resto, bajo la forma de tiroglobulina, molécula proteica de que ya hemos dicho que tiene dos aminoácidos yodados: diyodotirosina y tiroxina.

No obstante, la inyección de dosis alta de yodo radioactivo demuestra que el 10 por 100 se incorpora a la tiroglobulina y el resto queda presente en la fracción de ionizado. Ahora bien, esto ocurre dentro de las veinticuatro primeras horas, pasadas las cuales decrece la fracción ionizada para ser suplida por diyodotirosina y tiroxina. La función, pues, de la glándula se delinea claramente.

*La influencia de la hipófisis sobre la fijación del yodo por el tiroides* se hace evidente por los isótopos que estudiamos. Los animales sin hipófisis tienen disminuida aquella fijación, tanto más cuanto más tiempo haya pasado de la operación. A la recíproca, tratados por el extracto antehipofisario aumenta en la intensidad de fijación del yodo por el tiroides. Parece que la ausencia de la hipófisis interfiere la conversión de diyodotirosina en tiroxina. Los extractos de hipófisis cambian la distribución normal de I<sup>131</sup> en la glándula entre diyodotirosina y tiroxina. En la glándula hiperactivada se encontró diyodotirosina en proporción subnormal y, en cambio, supranormal de tiroxina. Hay en los animales tratados por hormona tireotropa una conversión más rápida de radioyodo en tiroxina y una liberación más rápida también de radiotiroxina. La hormona hipofisaria aumenta, mientras que la tiurea inhibe la penetración del I en el folículo.

Con la placa fotográfica se recogen imágenes de cortes tiroideos tratados por radioyodo. Media hora después de la inyección del isótopo se nota ya su presencia en toda la coloide de las vesículas, sobre todo en la basófila, ya que la acidófila sólo define indicios. No se encuentra la menor cantidad de radioyodo en las células tiroïdocitos. Todo lo cual demuestra la velocidad con que las células realizan la síntesis del yodo orgánico y lo depositan en la coloide. GORBMAN ha demostrado experimentalmente que la fijación del yodo por el tiroides comienza a los diecinueve días en el feto de las ratas, que es la fecha en que aparece la luz en las vesículas. El tiroides, pues, preside no sólo el crecimiento de los hijos después de nacer, sino también el de dentro del útero.

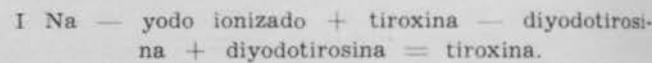
Algo parecido en la mujer gestante han realizado CHAPMANN, CORNER, ROBINSON y EVANS (1948). Se ocupan de la absorción del yodo radioactivo por el feto humano y hallan que comienza a realizarse alrededor del cuarto mes. Proporcionar, pues, semejante isótopo (I<sup>131</sup>) después de esta fecha es exponerse a posibles trastornos tiroideos fetales. Sin embargo, en dos casos que ingerían el I<sup>131</sup> entre el segundo y sexto mes, los niños no presentaron en los meses subsiguientes al parto el menor signo de mixedema.

### La síntesis de la hormona tiroidea.

Después de una larga revisión bibliográfica, copiamos y sintetizamos cuanto en este punto hacen STHOL y BERGER.

El estudio de las curvas de radioactividad específica relativa de la tiroxina, diyodotirosina y yoduro de la glándula nos demuestra lo que acabamos de esbozar: que el yoduro la tiene más elevada que la diyodotirosina; que ésta se forma recogiendo el yodo ionizado existente en la glándula o circulando por la sangre; que la diyodotirosina es el eslabón anterior a la tiroxina, pues a las doce o catorce horas la diyotirosina mantiene constante su radioactividad específica y, en cambio, la de la tiroxina crece regularmente. Esta última se recoge como 1,55 por 100 en una glándula tiroides y se renueva por hora.

La síntesis de la tiroxina en cortes de tiroides mantenidos en un medio con yodo radioactivo, se inhibe por Ca, cianuro, sulfoguanidina, ciertas toxinas, etc. Los estudios en este sentido de FRANKLIN y CHAIKOFF demuestran que la tiroxina es el resultado de la unión de las moléculas de diyodotirosina bajo la influencia enzimática de la peroxidasa (DEMPSEY) o de la citocromo-oxidasa. Es lógico suponer que los fenómenos biológicos normales en vivo son idénticos.



Por autorradiografía se demuestra que la formación de la primera es en la célula y con rapidez extraordinaria, y la segunda se realiza en la coloide, también rápidamente. Ya a las dos horas de la administración de una dosis de exploración de I<sup>131</sup> en ratas encontraron CHAIKOFF y colaboradores 3 por 100 de tiroxina en una glándula tiroidea, que pesaba de 11 a 21 mg. La difusión en el organismo de la tiroxina y de la diyodotirosina después de la hidrolisis enzimática de la tiroglobulina se hace a través de la célula y alcanza la sangre. Las vesículas de coloide basófila es en donde la actividad secretoria es mayor, quizás porque tenga mayor cantidad o calidad de enzimas proteolíticas. La coloide acidófila posee un trabajo lento en este sentido.

Puede, no obstante lo dicho, encontrarse en los tejidos de animales tiroidectomizados tiroxina y diyodotirosina. MORTEN y colaboradores, en ratas a las que previamente se añadía a su dieta I<sup>131</sup>, hallaron radiotiroxina en todos los órganos investigados, especialmente en el intestino delgado. Al cabo de noventa y seis horas de la inyección, el 30 por 100 del yodo radioactivo contenido en el hígado e intestino delgado estaba combinado orgánicamente; 20 por 100 como diyodotirosina y el 8 por 100 como tiroxina. La relación entre yodo orgánico e inorgánico en los tejidos era mucho mayor que en los animales no tiroidectomizados. Debemos hacer constar, para que no sorprenda cuanto antecede, que MUTZENBECHER, por yodización de la caseína, obtuvo preparados fisiológicamente activos de los que se podía aislar tiroxina. Pero una vez en la sangre, ¿qué sucede con las hormonas tiroideas? En una parte son destruidas en la sangre, lo mismo la diyodotirosina que la tiroxina, y su yodo se ioniza y sirve por el tiroides para preparación de nueva hormona. No sería en la sangre donde se produjera esta función, sino en el hígado, que es donde se acumula el exceso de tiroxina, que en gran parte se elimina por la bilis. Elevadas dosis de tiroxina

producen un mayor aumento de metabolismo en los animales hepatectomizados que en los normales, lo que nos sugiere cierta función hepática inactivadora para las grandes dosis de tiroxina. En general, las hormonas de que tratamos están poco tiempo en la sangre y o bien se destruyen, acumulan en el hígado, donde sufren transformación en parte, o se eliminan por la bilis. También se encuentran en heces y orina.

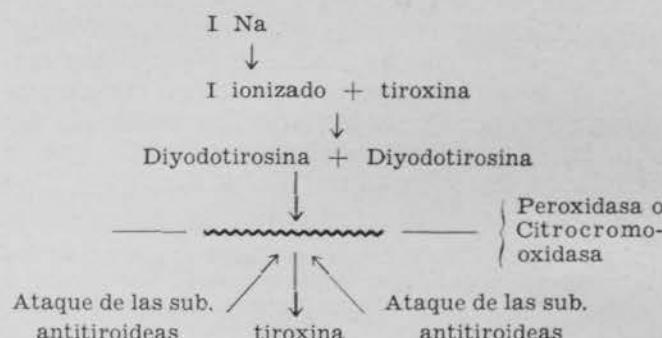
#### *Las sustancias antitiroideas a la luz del radioyodo.*

Los estudios con las modernas sustancias antitiroideas y con los bociógenos han sido iluminados por los isótopos radioactivos. Sabemos que las sustancias aludidas producen el bocio con signos mayores o menores de insuficiencia glandular. La inyección de tiroxina corrige el trastorno producido por aquellas sustancias, pero no la administración del yodo radioactivo a fuertes dosis (STHOL y BERGER). La diyodotirosina compensa levemente la patología que ocasionan en el tiroides las sustancias antitiroideas y bociógenas. En las ratas en las que se ha provocado bocio por el tiocianato potásico o por tiuracilo se halló disminuida la absorción del yodo radioactivo. La administración de tiurea a la dieta por un tiempo calculado inhibía la acumulación de yodo radioactivo en el tiroides de la rata. Así, pues, tales sustancias disminuyen la concentración del yodo en el tiroides, porque indudablemente bloquean la pauta de reacciones que conduce a la formación de tiroxina.

El punto de ataque sería o el cambio del PH o la supresión de cierta actividad peroxidásica (DEMPSEY) o la inhibición de la citocromooxidasa. El proceso químico aludido, bajo la influencia de las sustancias antitiroideas, sufre un retardo, dependiente de que quizá se inhibe la oxidación aerobia afectando al sistema enzimático de que hemos hablado. La anaerobiosis engendra siempre tal inhibición, y así,

cuando la cantidad de oxígeno desciende por debajo de 0,6 por 100, los resultados son ya estimables. Por cierto que la inhibición por el mono-óxido de carbono es más pronunciada en la oscuridad que a la luz. ¿Tendría relación todo esto con lo comprobado, mediante el radioyodo, por GREER y ASTWOOD sobre ciertos alimentos capaces de inhibir la fijación del yodo por el tiroides? El caso es que de esta manera influyen los nabos, hígado, leche, ostras, melocotones, peras, avellanas, nueces, judías blancas, etc.

#### ESQUEMA



Ahora bien, el tiuracilo inyectado obra rápidamente sobre el tiroides y desaparece su acción a las veinticuatro horas. Conforme desciende su concentración en la glándula, vuelve ésta a la normalidad en lo tocante a la fijación del yodo. Esto nos induce a mantener largo tiempo la terapéutica antitiroidea, como se viene aconsejando por cuantos estamos familiarizados con ella.

Los estudios con radioyodo, últimamente hechos por STANLEY y ASTWOOD, demuestran que la droga antitiroidea más eficaz a menores dosis es el mercaptomidazol en su forma metilada.

## ORIGINALES

### ULTERIORES ESTUDIOS SOBRE EL PAPEL DEL RIÑON EN LA REACCION FRENTS A LA HIPOGLUCEMIA INSULINICA

J. SOUTO y C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Madrid.

En trabajos anteriores<sup>1</sup> y<sup>2</sup> hemos demostrado la intervención del riñón en la regulación de la glucemia, al advertirse que la glucemia es mayor en la vena renal que en la arteria, y esta diferencia se acentúa en la hipoglucemia insulínica; asimismo hemos probado que la resistencia de las ratas frente a una dosis siempre la misma de insulina está muy disminuida cuando éstas son nefrectomizadas. En los perros

también vimos que la misma dosis de insulina antes y después de quitarles los riñones tiene un efecto muy diferente, en tanto que la dosis es perfectamente tolerada en la primera fase, en la segunda, después de la nefrectomía origina la muerte de los animales o por lo menos una hipoglucemia muy persistente. Ello no tiene que ver con la intoxicación urémica, pues el mismo fenómeno no se produce en los animales ligados de uréter y con fuerte uremia, sino solamente en los nefrectomizados.

Hemos continuado nuestras investigaciones con mayor número de experiencias, estudiando el curso de la hipoglucemia insulínica sin inyectar glucosa, como antes hacíamos en la fase hipoglucémica, sino dejándola a su evolución natural y tratando de ver la cuantía de esta hipersensibilidad en el animal nefrectomizado.