

Absorción de yodoradioactivo en los estados radioactivos

DOCTOR LEONARDO TOVAR ROJAS

Revisión de los estudios con I 131 en el hipotiroidismo

En 1938 aparecieron casi simultáneamente los primeros trabajos de estudios fisiológicos con radioisótopos hechos por Hertz-Roberts y Evans por una parte y Hamilton por otra. Desde entonces, son muchas las comunicaciones presentadas referentes al uso de los isótopos en el hipotiroidismo. En 1936, mediante el desarrollo del ciclotrón por Lawrence y Cooksey, se consiguieron isótopos del yodo en cantidad suficiente para poder ser dedicados al estudio de la función tiroidea. Las primeras investigaciones se hicieron con I 128, el cual tiene una vida media de 25 minutos y solamente permite cortas experiencias. Luego se obtuvieron otros isótopos y el que ha resultado ser más apropiado es el I 131, con vida media de ocho días. Procede del Teluro 130, cuerpo estable, el cual al ser bombardeado con neutrones lentos procedentes del reactor nuclear, se transforma en Teluro 131, cuerpo inestable con vida media de 1, 2 días, y este al perder un electrón se convierte en Yodo 131, inestable, el cual por emitir radiaciones gamma permite que su curso pueda ser seguido dentro del organismo. También emite partículas beta que constituyen el 90% de la radioactividad del elemento, pero éstas, por su escaso poder de penetración (2 m. m.), no pueden ser detectadas.

Valores altos de captación de radioyodo por la glándula tiroidea, se han encontrado no solo en tirotoxicosis, sino también en otros estados de alteración tiroidea, en el bocio no tóxico de reciente desarrollo (Robert y Astwood, 1949) y en cretinos esporádicos con bocio (Hamilton, 1943 y Lerman, 1946).

Mc Girr y Hutchison, en 1953 encuentran que en el cretinismo esporádico bocioso el tiroides capta I 131 de la sangre con gran rapidez y en cantidad excesiva. En el estudio del radioyodo plas-

mático se encontró éste en cantidades elevadas. Estos casos son de gran interés clínico porque presentan una discordancia entre el estado clínico que es de indudable hipotiroidismo y la captación de radioyodo que sugiere hipertiroidismo; si no se tuviera conocimiento del cuadro clínico podría haberse interpretado esto como tirotoxicosis. Normalmente el tiroides toma el yodo inorgánico que le ofrece la sangre y lo incorpora en forma orgánica como luego veremos. Estos investigadores encuentran en esos pacientes un compuesto orgánico de yodo en la sangre que no era tiroxina; su naturaleza química es desconocida, pero está presente en la fracción plasmática que es extractable por el alcohol butílico, o sea, que es yodo orgánico. Concluyen que el cretinismo esporádico puede ocurrir en presencia de tiroides y que éste es capaz de tomar cantidades altas de yodo de la sangre y convertirlo en una forma orgánica, pero el defecto en estos casos puede radicar en falta de habilidad del tiroides para completar la síntesis hormonal. Sugieren que se trataría de un defecto intrínseco, familiar, para la síntesis final de la hormona tiroidea. Estos casos son hoy en día interpretados como defecto metabólico de la glándula para la elaboración hormonal. Al año siguiente, los mismos autores presentaron un nuevo estudio de casos similares. En 13 cretinos con bocio, encuentran muy manifiesto el factor familiar: 8 de ellos eran miembros de una misma familia y 2 eran medio hermanos. En el caso de una niña de seis años, la captación de I 131 a las 5 horas de administrado, fue de 75% y a las 24 horas había caído a 38%. En 6 de los 13 niños la captación fue anormalmente rápida y alta, permaneciendo por encima de lo normal a las 24 horas y en la sangre se encontró una combinación orgánica de yodo que no era tiroxina.

Otros autores, Wilkins, Clayton y Berthrong, presentan 4 casos de cretinismo congénito en los cuales el estudio con I 131 demuestra que la glándula estaba presente y era capaz de tomar una cantidad aumentada de yodo. En 3 de los niños había signos de hipotiroidismo desde el nacimiento y en uno desde el tercer mes; en la región en donde habitaban había abundancia de yodo y no existían antecedentes de que hubieran tomado sustancias bociógenas. En 2 de los casos había bocio. Estos hechos son interpretados como debidos a inhabilidad de la glándula para convertir el yodo inorgánico en hormona tiroidea. Estos pacientes no son refractarios a la terapéutica de extractos tiroideos.

Los caracteres de este tipo de cretinismo son:

- 1) Aparición en áreas no endémicas en las que abunda el yodo y la alimentación es normal.
- 2) Presencia de tiroides con captación incrementada de I 131.
- 3) Desarrollo de bocio en algunos casos.
- 4) Respuesta satisfactoria al tratamiento tiroideo y reducción del bocio.
- 5) Alta frecuencia familiar.

El desarrollo del bocio lo interpretan como el resultado de la secreción alta de hormona tirotrópica, por el hecho de faltar la correlación hormonal de la hormona del tiroides.

En 1955 Stanbury encuentra en la sangre de pacientes de este tipo cantidades bajas de tiroxina y además monoyodotiroxina y diyodotiroxina a las 2 horas de administrar I 131. Hay por lo tanto una pérdida continua y anormal, desde la glándula, de los compuestos orgánicos precursores de la hormona tiroidea. Con estos estudios parece quedar aclarado el problema de la alta concentración de radioyodo en el plasma en estos casos. El aumento del tiroides es quizá un esfuerzo compensatorio en respuesta al defecto de síntesis de la hormona tiroidea. El bocio congénito puede ocurrir por un fallo en cualquiera de los eslabones que conducen a la elaboración final de la hormona del tiroides. Hay dos tipos de defectos: un grupo formado por casos en que el tiroides es incapaz de pasar el yodo inorgánico a forma orgánica; esto se comprueba porque al administrar tiocianato oralmente, después de haber dado yodo marcado, el primero desplaza al yodo del tiroides y esto solo lo consiguen los tiocianatos cuando el yodo está en forma inorgánica. El otro grupo no suelta yodo de la glándula al administrar tiocianato y esto se interpreta en el sentido de que el tiroides ha transformado el yodo en formas orgánicas de mono y diyodotiroxina.

Ainger y Kelley (1955). en la clasificación del cretinismo, incluyen el cretinismo esporádico bocioso, visto en regiones en donde no es endémico y admiten que el hipotiroidismo de estos pacientes es debido a un defecto de la glándula para producir hormona tiroidea. aun cuando acumulen yodo rápidamente, como se ve por el estudio con I 131. La interpretación del bocio es igual a la anotada anteriormente y también resalta el factor familiar.

El metabolismo del yodo en cretinos con bocio ha sido comunicado por Stanbury, Ohela y Pitt-Rivers (1955) y concluyen en que la disposición del yodo marcado está de acuerdo con la hipótesis de que la glándula acumula yodo, pero falla al convertirlo en

forma orgánica, en un tipo de cretinismo. Hay otros cretinos con bocio que tienen metabolismo basal normal y captación alta de I 131; en el análisis de la glándula se encontró solamente un residuo de tiroxina y en cambio abundante mono y diyodotiroxina marcadas. Explican esto diciendo que en este último caso la glándula ata normalmente al yodo, pero existe un defecto en el control enzimático de la síntesis hormonal de la tiroxina.

Habría, pues, dos tipos diferentes de defectos bioquímicos puestos de manifiesto por el estudio con yodo radioactivo. En un grupo el tiroides escasamente puede metabolizar el yodo y éste puede ser encontrado en la glándula en forma inorgánica y por lo tanto ser desalojado por el tiocianato. Este defecto se interpreta como un fracaso de los enzimas que oxidan al yodo.

El otro grupo comprende los casos en que el tiroides oxida y ata rápidamente al yodo, como se demuestra porque el tiocianato no reduce la radioactividad de la glándula. En el análisis de la glándula hay gran cantidad de mono y diyodotiroxina y solo poca cantidad de tiroxina y triyodotironina. Está claro que en este caso el primer paso para la formación hormonal, es normal; el yodo es unido a la tirosina, pero luego es acoplado con dificultad y por consiguiente hay déficit de hormona. Se ha tratado de interpretar estos defectos bioquímicos relacionándolos con la ausencia de un solo gene en cada caso, lo cual conduciría a ausencia de un solo enzima tiroideo.

En investigaciones sobre el cretinismo endémico, Costa (1953) encuentra que en las áreas en donde no hay profilaxis de yodo, el tiroides capta rápidamente y en gran cantidad de I 131. Este yodo es convertido luego en diyodotirosina y finalmente tiroxina que se pone de manifiesto por técnicas cromatográficas. La cifra de metabolismo basal está normal o aumentada y la colesterinemia no es alta. El yodo proteico en sangre está en los más bajos niveles y es muy sensible a la administración de hormona tirotrópica. El cretinismo endémico que resulta de la carencia de yodo en la dieta de sucesivas generaciones, puede ser acompañado de atrofia y degeneración del tiroides o de hiperplasia y fibrosis. Este resultado es la consecuencia de la carencia de yodo. En 1950 Stanbury y Hegde presentan 4 casos de cretinos con gran bocio, en los que la captación de I 131 por el tiroides fue rápida y alta, pero cuando se les dio tiocianato por vía oral, el yodo retenido por el tiroides fue casi cuantitativamente descargado; esto indica que la incapacidad radica en la falta de conversión del yodo en un compuesto orgánico.

Han sido publicados los resultados de estudios realizados por Costa y colaboradores en 20 cretinos procedentes de una región en donde no había profilaxis con sal yodada. En 3 de ellos se encontró un metabolismo de más 23,6%. El promedio de fijación de radioyodo por el tiroides fue de 49% a las 24 horas. En el estudio cromatográfico del suero de dos pacientes se encontró yoduros, diyodotiroxina y tiroxina. El nivel de colesterol en sangre fue normal o bajo en la mayor parte de los casos. Estos resultados demuestran que el cretinismo endémico tiene un metabolismo endocrino diferente del que se encuentra en el hipotiroidismo. Las gráficas de absorción de I 131 en estos cretinos que viven en zonas en donde no hay profilaxis de yodo, muestran curvas diferentes de las del hipotiroidismo y la eliminación del isótopo es lenta, o sea lo contrario del hipertiroidismo. Otro hecho que los distingue de esta última condición es que el tiroides es rápidamente saturado con yodo, mientras que en el hipertiroidismo la saturación es difícil. La alta captación de I 131 por el tiroides no es debida a la hipertrofia tiroidea, puesto que también se presenta en cretinos sin bocio. En sangre hay un nivel bajo de yodo unido a las proteínas y la profilaxis con yodo, aunque reduce el porcentaje de captación tiroidea, no aumenta la yodoproteinemia. Las cifras bajas de yodo, ligado a las proteínas, nunca son tan bajas como en el hipotiroidismo grave. Otra característica para tener en cuenta es la gran cantidad de compuestos yodados que segrega el tiroides a la sangre después de inyectar hormona tirotrópica. Se piensa que son productos hormonales porque el metabolismo basal se eleva y la colesterinemia baja. Finalmente, la terapéutica tiroidea hace disminuir la captación de radioyodo por el tiroides y el bocio desaparece. Estas son las particularidades que presentan los enfermos de cretinismo esporádico en áreas en donde no hay profilaxis de yodo.

Stanbury y Querido (1956) han propuesto una clasificación para el cretinismo con referencia a los factores genéricos y del medio ambiente, que transcribimos a continuación:

1. Disgenesia anatómica del tiroides:
 - A. Atireosis congénita.
 - B. Restos de tiroides aberrantes hipotróficos.
2. Hipotiroidismo nutritivo:
 - H. Deficiencia de yodo.
3. Errores congénitos del metabolismo:

- A. Fallo en la transformación orgánica del yodo.
- B. Fallo en la formación de yodotirosina.
- C. Falta de deiodinización de la yodotirosina.

La causa más simple es la ausencia congénita de glándula. Esto se había considerado como la causa del cretinismo esporádico. En los casos de tiroides aberrantes hipotróficos, las manifestaciones de cretinismo no son tan severas.

El cretinismo endémico se piensa que ocurre cuando el yodo disponible de la madre al feto está por debajo de los requerimientos mínimos, pero también influyen factores genéticos y metabólicos en la producción del bocio endémico. El cretinismo metabólico sobreviene cuando el defecto radica en la síntesis de las hormonas tiroideas. Se han atribuido casos al fallo de oxidación del yodo en la glándula, al fallo en el acoplamiento de los precursores hormonales para formar hormonas y al fracaso en el proceso normal de deiodinización de la tiroxina. Admite otros tipos dudosos.

En el estudio de mixedema, Means (1948) hace la distinción entre mixedema juvenil, enfermedad adquirida en la infancia y el cretinismo que es acusado por una anormalidad congénita y de peor pronóstico que el anterior. En definitiva, se desconoce la causa de uno y otro. El mixedema juvenil es por lo general atribuido a atrofia primaria de la glándula (la etiología de esto no está aclarada) o muy raramente a la destrucción de la misma por tiroiditis. Por el estudio de 4 niños hipotiroideos, sugieren que esto sea el resultado de la disgenesia de la glándula tiroides y que la malformación está caracterizada por falta de descenso del tiroides y el empeoramiento de la función. La época en que se manifiestan los signos clínicos de la insuficiencia tiroidea dependen de la cantidad de tejido funcionando en el feto o niño. En 3 de los niños estudiados con I 131, el único tejido que se encontró era sublingual.

En cuanto al diagnóstico del hipotiroidismo, Starr (1953) hace resaltar las dificultades, porque dice que el término hipotiroidismo se refiere a la condición patológica de la glándula, mientras que de hecho se manifiesta como una insuficiencia tiroidea en los tejidos; este hecho podría ocurrir sin patología de la glándula propiamente. El mixedema no se presenta en todos los casos de hipotiroidismo y por último el metabolismo basal no es una prueba diagnóstica específica. En dos casos que presentan, ambos con sintomatología muy atípica, encuentra cifras bajas de radioyodo

proteico en suero y concluye diciendo que ésta es la mejor prueba diagnóstica del hipotiroidismo.

El I 131 ha servido también para estudiar varias formas de hipotiroidismo en los desórdenes mentales, y en pacientes hospitalizados se ha encontrado que el promedio de todos los casos tenían actividad tiroidea disminuída (Reiss y Haigh, 1954). La circulación cerebral en el mixedema, investigada por Sensenbach, Madison y colaboradores en 1954, revela cambios en la hemodinámica cerebral opuestos a los observados en el hipertiroidismo. Hay 22% de reducción en el flujo sanguíneo cerebral y un 48% aumentada la resistencia vascular cerebral al comparar con sujetos eutiroides. Al igual que en el hipertiroidismo, los cambios circulatorios no están asociados con cambios en el porcentaje de utilización de oxígeno cerebral.

Respecto de la función renal en el mixedema, se halla en el estudio de dos pacientes hechos por Corcoran y Page (1947) una reducción en el flujo de sangre renal, en la filtración glomerular y en la capacidad secretoria tubular. En 1943 se indicó que la depuración de la urea estaba disminuída en el mixedema, pero sin ningún otro cambio. En los últimos estudios de Yount y Littlen (1955) por medio de la depuración renal con inulina y p-aminohipurato, encuentran reducción en la velocidad del filtrado glomerular y en el flujo de sangre renal.

Por último, se han comunicado casos de coma hipotérmico por mixedema, en ningún caso hubo escalofrío; este hecho y el alivio de la temperatura corporal por la aplicación de calor, supone un completo desfallecimiento del centro termorregular. Se ha señalado el parecido de este coma con el del hipopituitarismo. Entre las causas que pueden conducir a ese estado, estarían el desfallecimiento adrenocortical y la posibilidad de la hipofunción hipofisaria.

Casos de muerte por mixedema han sido publicados por Le Marquand, Hausmann y Hemsted (1955).

En las estadísticas efectuadas sobre el mixedema, se encuentra un gran predominio por el sexo femenino. Las edades son variables entre veintiséis a setenta y siete años. El aumento de peso se presentó en 63% de 57 casos revisados por Galbraith. Hubo menorragia en 49%, amenorrea en 9% y oligomenorrea en 14%. El metabolismo basal por debajo de menos 20 en 81% de los casos. La **colestonemia** en el 72% estaba por encima de 250 miligramos.

Metabolismo del yodo

En los últimos años, y gracias al empleo de los isótopos radioactivos, se han ido aclarando los eslabones intermedios del metabolismo del yodo. La glándula tiroidea es el órgano principal que interviene en la transformación del yodo inorgánico a hormona tiroidea, gracias a una serie de procesos enzimáticos y oxidativos que a continuación veremos. Es bien conocido que el yodo está ampliamente repartido en la naturaleza e ingresa al organismo con los alimentos, las aguas y aun con el aire marítimo. La principal absorción de este elemento se verifica por el aparato digestivo. En animales de experimentación se ha demostrado que esta fase es inhibida por la administración simultánea de carbonato cálcico. Otras vías de absorción son la piel y pulmones.

El yodo pasa a la sangre rápidamente. Con el I 131 se ha medido este paso de yodo a la sangre y se encuentra una curva ascendente con un punto máximo a los diez minutos de la administración y luego decrece lentamente. A las dos horas la absorción es total. En la sangre este yodo inorgánico se encuentra circulando en una proporción del 25 al 35% de la yodemia total (15 a 20 gammas por 100 c. c.). Es repartido a todo el organismo; en la saliva se puede reconocer a los 7 a 15 minutos e igualmente en la orina. Si la cantidad de yodo es grande, se efectúa un depósito temporal en el hígado, piel y pulmones. El órgano que mayor proporción de yodo capta es el tiroides (80 a 100 veces más que otros órganos). Se ha medido la proporción de acumulación, la cual es de 2.5% por hora. La absorción por parte de esta glándula depende del estado funcional que es mayor en los estados hipertiroideos y algunos tipos de cretinismo y menor en los hipotiroideos. A su vez, el riñón elimina yodo, siendo ésta una de las vías por donde más se pierde.

En los animales de experimentación se ha encontrado que el calcio añadido a la alimentación incrementa la eliminación urinaria de yodo.

El yodo de la sangre desaparece de ésta en una proporción que es la suma de lo captado por tiroides, riñón y tejidos. Se ha calculado en sujetos normales que esta proporción de desaparición es de 9,5% por hora, pero esto tiene grandes variaciones individuales.

La yodemia normal comprende un 35% de yodo inorgánico, soluble en alcohol y un 65% del yodo orgánico insoluble en al-

cohol. Esta transformación de elementos iónico a elemento molecular es función del tiroides, como luego veremos detalladamente. Pero hay unas experiencias que parecen demostrar que esto no se realiza solamente en la glándula tiroides y que el yodo en presencia de una proteína que contenga tirosina se combina y formaría tiroxina. Esto es lo que se deduce de las experiencias de Swingle (1919) en anfibios tiroidectomizados, a los cuales administrándoles yodo elemento completan su metamorfosis. Allen, en el mismo año, obtiene iguales resultados añadiendo la hipofisectomía. En 1949, Nelson e Hines, evitan los efectos de la falta de crecimiento en el hipotiroidismo producido por metiltiuracilo, inyectando yodo o dando yodocaseína por vía oral. Y Barker y Lipner en la misma época comunican que obtienen el efecto de la tiroxina cuando se inyecta subcutáneamente yodo elemento. Chapman (1941) indica que bajo condiciones apropiadas, la tirosina contenida en las proteínas de todas las células, es capaz de ser yodada y convertida en tiroxina. Todos estos datos y experiencias hacen pensar en una producción extratiroidea de hormona con acción similar a la tiroxina.

Continuando con el proceso fisiológico del yodo, se verifica luego la absorción del anión I⁻ del plasma, el cual es captado por medio de una acción enzimática de iodasas, en el epitelio vesicular. Este proceso se verifica a los 8, 10 minutos de llegar el yodo a la circulación. Se fija en el tiroides sin desplazar al que ya existe, y se ha visto que el porcentaje de retención sube cuando se administra en dosis pequeñas. Prunnell y Wade (1955), trabajando con I 131 en el embrión de pollo y en pacientes con adenomas, han encontrado que en dichos animales la glándula capta por primera vez yodo al quinto día. En su estudio cronológico de la síntesis de los compuestos de yodo, encuentran que la captación y utilización del yodo, está relacionada con el estado de desarrollo de la glándula tiroides tanto en el embrión de pollo como en el hombre.

Se había supuesto que el tiroides posee un mecanismo para captar yodo, el cual es independiente del de conversión orgánica de aquél. Esto se ha confirmado últimamente, pues la fijación de yodo persiste a velocidad elevada durante la administración de sustancias como el tiouracilo, que impiden la formación de la hormona tiroxina. En este proceso de captación de yodo por la glándula juega un papel importante la hormona tirotrópica hipofisaria, en el sentido de acelerar la velocidad de fijación de yodo por el tiroides. Astwood y Stanley, estudiando esta acción, encuentran

que al administrar la hormona tirotrópica ejerce su máximo efecto sobre la acumulación dentro de las 24 a 48 horas y aun persiste durante 4 días. Esto trae como consecuencias una mayor actividad en la función endocrina tiroidea, disminuye el yodo combinado con los proteínas en la glándula y aumenta la yodemia. Es bien conocida la correlación hormonal del tiroides con la hipofisis; al aumentar la tasa de hormonas tiroideas en sangre se inhibe la producción y liberación de hormona tirotrópica (Hoskins, 1949).

Seguramente el tiroides mismo mantiene el equilibrio entre la concentración de yodo fijado por la glándula y el nivel en sangre, pues aunque se eleve dentro de ciertos límites este nivel, la concentración en la glándula se mantiene constante. La absorción del anión I⁻ puede ser bloqueada por el anión CNS; se ve por las medidas de I 131 sobre el tiroides, cómo al administrar tiocianato potásico, K CNS, disminuye el contenido de yodo. Parece ser que la unión del anión I⁻ con el protido es tan laxa que puede ser desplazada por el otro anión. Sólo se consigue elevar el contenido de yodo en tiroides si se aumenta el aporte del yodo y con ello la yodemia.

El tiroides es el único órgano que absorbe selectivamente yodo de plasma y mantiene una concentración mucho más elevada que la de la sangre circulante. Se ha establecido la relación tiroides yodo de la sangre y el cociente que se obtiene puede reducirse si disminuye el primer factor, como sucede con la administración tiocianatos o si aumenta el segundo factor a lo cual se llega cuando el tejido tiroideo ha absorbido su total capacidad de yodo y la concentración en sangre sigue creciendo. Como hemos dicho que la hormona tirotrópica acelera la incorporación de yodo por el tiroideo, el cociente yodo del tiroides-yodo de la sangre puede aumentarse por la administración de esta hormona, como lo demostraron Stanley y Astwood (1949).

En animales de experimentación con tiroides hiperplásico, ya sea por la administración de hormona tirotrópica o por una alimentación sostenida a base de berzas, se ha encontrado mayor porcentaje de fijación de yodo por la glándula tiroides. También cuando se administra mayor cantidad de yodo, la glándula fija menos; se ha estudiado esta fijación con el I 131, llevando como portador 0.5 miligramos de yodo y se encuentra que el animal fija menos del 2% del isótopo administrado, pero si se usa como portador una cantidad mínima de yodo, la glándula fija más del 60% del

isótopo y la máxima altura en la acumulación tiene lugar entre las 12 y 24 horas después de la administración.

Desde las primeras experiencias con isótopos radioactivos, Hamilton y Soley (1940) determinaron las características de fijación, velocidad y porcentaje en enfermos sanos y en las principales disfunciones del tiroides. Las cifras obtenidas en 1951 por Kelsey difieren de las de los autores anteriores. Se han usado cantidades entre 10 y 100 microcuries, siendo esta última cantidad la más apropiada para los estudios de la función tiroidea. La cifra normal de absorción del isótopo a las 24 horas, es de 30 a 40% de la dosis administrada. Los valores por encima de 40% se consideran de tipo hiperfuncional y por debajo de 30% de tipo hipofuncional.

Hay dos factores que según Kelsey (1951) se deben tener en cuenta en el porcentaje de fijación de yodo por el tiroides, el aporte de yodo que haya tenido el organismo hasta el presente y la actividad funcional del tiroides.

Hay autores como Fields y Le Roy (1952) que dan importancia a la velocidad con que capta yodo el tiroides y lo consideran como una medida más exacta del funcionamiento glandular que la prueba del metabolismo basal. En un principio se dio importancia a la curva inicial y se estudió con detenimiento su comienzo, pero hoy en día se admite que pueden haber curvas de comienzo elevado o descendido en las primeras horas que no guardan esa misma proporción más tarde, y por eso se toma como índice la absorción a las 24 horas. Una de las ventajas del estudio de la función tiroidea con los isótopos, y en especial en lo referente al metabolismo basal, es que no está influida por la condición emotiva del sujeto. Una vez captado el yodo por las células del epitelio vesicular, debe pasar de la forma iónica a la molecular, la cual por ser más activa va a unirse al coloide tirosina. Este proceso de oxidación que se realiza en las células de la glándula, está catalizado por un sistema de fermentos de óxido-reducción y se lleva a cabo con rapidez, como lo demuestran los estudios autorradiográficos de Leblond y Gross (1948), quienes encuentran que a la hora de inyectar I 131 se encuentra éste en la zona luminal de la células de los folículos y en menor proporción de la zona periférica; a las 24 horas el isótopo se halla repartido por todo el coloide.

A medida que se va oxidando el yodo y se hace activo, se combina con la tirosina y forma el primer eslabón de la cadena de hormonas, la monoyodotirosina, la cual fue demostrada en el tiroides de rata por Fink y Fink (1948) y más tarde confirmado

por Taurog, Tong y Chaikoff (1950). Midiendo la actividad específica de la monoyotirosina a los 10 minutos de inyectar el isótopo, se halla que es más elevada que la del compuesto diyodotirosina y a las 24 horas la de los dos compuestos es sensiblemente igual. Esto demuestra también la evolución de la molécula de monoyodotirosina, la cual al unirse a un átomo de yodo pasa a diyodotirosina. Esta carece de la acción fisiológica propia de la tiroxina. Su presencia ha sido puesta de manifiesto por Harrington y Randall al fraccionar la tiroglobulina, la cual contiene varios aminoácidos yodados: monoyodotirosina, diyodotirosina, tiroxina y triiodotironina entre otros.

Ha sido demostrada por varios investigadores la acción anti-tiroidea de la ticeura, el tiouracilo y el mercaptoimidazol y están de acuerdo en que su mecanismo de acción es interferir en la combinación orgánica del yodo, pero conservando el tiroides la capacidad de captar el yodo inorgánico de la sangre. Si esos cuerpos se hallan en cantidad suficiente, impiden la formación de la diyodotirosina y si su acción se prolonga en tiempo, disminuirá la tasa de hormona tiroidea en el organismo y por lo tanto la hipófisis segrega mayor cantidad de hormona tirotrópica. Como consecuencia, sobre el tiroides, éste se hiperplasia y se hace más activo, porque capta más yodo radioactivo. Vemos aquí cómo el déficit de hormona tiroidea puede coincidir con una captación yódica de tipo hipertiroideo.

En el estudio cronológico de la síntesis de los compuestos yodados, se ha demostrado que el embrión de pollo sintetiza por primera vez monoyodotirosina a los ocho días y medio y cerca de 16 horas más tarde aparece la diyodotirosina. Esta substancia, por efecto de una reacción de síntesis oxidativa, va a combinar dos moléculas y formar tiroxina; en la reacción se forman otros productos: ácido pirúvico y amoníaco. Después de formada la tiroxina pasa a ser almacenada en el coloide tiroglobulina, en el interior del folículo. También en este proceso interviene la hormona del lóbulo anterior hipofisario, la cual activa el sistema de fermentos que combinan dos moléculas de diyodotirosina para formar tiroxina. En experiencias sobre animales hipofisectomizados se encuentra una notable disminución en la velocidad de conversión de diyodotirosina en tiroxina. Sin embargo, el tiroides la produce, aunque en escasa cantidad, y la vierte a la sangre. La movilización de la tiroxina desde el tiroides a la sangre es también una de las acciones principales de la hormona tirotrópica.

Con los isótopos radioactivos se ha seguido el curso de formación de la tiroxina; en las experiencias realizadas, se encuentra que a las dos horas de administrar el yodo, el tiroides del animal contiene una tercera parte en forma de diyodotiroesina y 5% en forma de tiroxina. Durante esta primera parte de la experiencia, la mayor parte de la radioactividad de la glándula corresponde a la diyodotirosina, pero progresivamente va aumentando la radioactividad correspondiente a la tiroxina y disminuye la que se había encontrado para su precursor.

Pero hay otros tejidos fuera del tiroides que pueden formar tiroxina, aunque en pequeña cantidad. Se han hecho experiencias *in vitro* y también en el animal privado de tiroides (Morton, Chaikoff, 1943), a los cuales se ha estudiado con I 131 y se encuentra que hay formación de diyodotirosina y una pequeña cantidad de tiroxina obtenida del hígado, intestino y plasma. Esto prueba que hay sitios de formación extratiroidea de hormona tiroxina, aunque su producción sea insuficiente, pues el único órgano especializado para esta formación es el tiroides. En determinadas circunstancias puede ser inhibida esta fase de formación hormonal. La ausencia de O2 reduce no sólo la incorporación del yodo en la molécula de diyodotirosina sino la transformación de ésta en tiroxina. La propia tiroxina, según Astwood (1949), puede inhibir su formación, pues excluye al tiroides de la acción de la tirotrófina. Pero lo más interesante es lo que se refiere al yodo como inhibidor. En 1944 Morton, Chaikoff y Rosenfeld encuentran que un nivel elevado de yoduros en sangre inhibe la conversión orgánica del yodo. Esto ha sido más tarde interpretado en el sentido de evitar una formación excesiva de hormonas tiroidea y explicaría el efecto benéfico de la administración de yodo en el hipertiroidismo. Pero por debajo del nivel inhibidor, el aumento de yodo de la sangre provoca una elevación de la conversión de yodo orgánico (Stanley, 1949).

Con la producción de tiroxina se obtiene la primera hormona del tiroides. En el estudio cronológico en el embrión de pollo se detectó al décimo día, pero sólo fue evidente cuando el coloide se formó: Kendall en 1916 fue el primer investigador que obtuvo tiroxina de extractos frescos de tiroides, y Harrington y Berger en 1927 descubren el procedimiento de obtención sintética y conocen la constitución química de la 3, 5 — 3', 5' tetraiodo-tironina.

Al empezar a trabajar con la tiroxina se puso de manifiesto el retraso que había entre el momento de su administración y el comienzo de acción de sus efectos fisiológicos. Desde entonces se

tuvo la duda de si ésta sería la verdadera hormona del tiroides o sólo una fracción de una molécula mayor de la cual la tiroxina con su molécula relativamente sencilla, formaría parte. Los estudios de Gross y Leblac (1951) y de Gross y Pitt-Rivers (1953) confirmaron que hay otra hormona que es cinco veces más activa que la tiroxina y que eleva más el consumo de O₂ en el animal intacto o tiroidectomizado.

Normalmente, después de formarse la tiroxina, sólo una pequeña cantidad pasa a la sangre y el resto se almacena en la tiroglobulina del coloide folicular. Esto depende de la cantidad de yodo disponible y de la estimulación de la tirotrófina; ya hemos dicho que esta hormona acelera la secreción de tiroxina a la sangre. Uno de los métodos para medir la actividad endocrina del tiroides está basado en la velocidad con que la glándula segrega en la sangre hormona tiroidea marcada con I 131 (Brown-Grant, von Euler, Harris y Reichlin (1954). Por medio del contador Geiger-Muller y con las correcciones técnicas de pérdida de radioactividad del tiroides, se consigue medir la actividad endocrina en función de la secreción en sangre de hormona, previa administración de una inyección de I 131. A las cuarenta y ocho horas el isótopo se halla en el tiroides casi en su totalidad en forma orgánica; la disminución de la radioactividad indica el paso a la sangre del producto hormonal. La falta de tirotrófina por la hipofisectomía disminuye de modo permanente y en grado apreciable la velocidad de liberación de I 131 por el tiroides. Por el contrario, la administración de hormona tirotrópica acelera la velocidad de liberación por el efecto que tiene sobre la formación de tiroxina y su acción de segregarla a la sangre. Esta es la manera como se ha estudiado la fase de secreción o almacenamiento de la tiroxina formada. Por estudios cromatográficos se ha conocido la composición de la tiroglobulina y se halla: 35% de tiroxina, 8% de triiodotironina, 25% de diiodotirosina y 17% de monoyodotirosina (Braasch, Albert, Keating y Blanck, 1955). Esto indica que es un protido de elevado peso molecular, y hace necesario que exista un fermento que hidrolice la tiroglobulina y libere hormonas, este fermento fue mencionado por De Robertis y Nowinski en 1946 y estaría aumentado cuantitativamente en el hipertiroidismo. También han comprobado que la acción de la tirotrófina modifica las células de los folículos, haciendo aparecer en ellos pequeñas gotas de coloide.

Gross y Pitt-Rivers (1954) explica la formación de triiodotironina por la unión de una molécula de monoyodotirosina y otra

de diyotirosina. También se formaría la triiodotironina en los tejidos periféricos como consecuencia de la mono-deiodinización de la tiroxina. Esto último parece confirmar las experiencias de Wilkinson (1954), quien encuentra que impidiendo las deiodinizaciones con diyobenzoato, la tiroxina que necesita perder yodo, no puede ejercer su acción y en cambio dicha sustancia potencia la acción de la triiodotironina que no necesita perder yodo. En 1955 Pitt-Rivers, Stanbury y Rapp demuestra que la triiodotironina puede ser formada en el hombre a partir de la tiroxina y en ausencia de la glándula tiroides. Con lo cual parece quedar aclarado el mecanismo de formación de esta hormona, lo cual tendría lugar en ciertos tejidos periféricos y aun en animales tiroidectomizados. En sujetos atirósicos se ha detectado triiodotironina después de darles tiroxina marcada con I 131. La hormona tirotrófica acelera la formación de triiodotironina. Después de inyectar extracto de adenohipofisis rico en tirotrofina se eleva el consumo de O₂ y esto se mantiene durante siete días. La secreción de tirotrofina por el lóbulo anterior hipofisario está regida por el hipotálamo y por el aumento o disminución de las hormonas en la sangre, en virtud de la correlación hormonal descrita por Hoskins en 1949. Por esto también se explicaría que en la sangre de diferentes animales se halle elevada la tasa de hormona tirotropa y ha sido descrito este hallazgo en investigaciones de la sangre de enfermos hipotiroideos, en los que además se halla aumentada la excreción urinaria de hormona tirotrófica.

Se ha estudiado la composición del yodo en el tiroides y actualmente podemos conocer mejor los componentes del yodo en la sangre. En el tiroides el yodo se presenta en tres combinaciones diferentes: yodo inorgánico o hidrosoluble, 20%; yodo orgánico, insoluble en alcohol y acetona e hidrosoluble, 55%; y el yodo fijo a las células, insoluble, 25%. Del yodo orgánico hay un 70% correspondiente a diyodotirosina, y 30% a tiroxina. En la sangre hay yodo en forma inorgánica en pequeña cantidad y concentración constante, 1 gamma por 100 c. c., pero el más importante es el yodo orgánico, el cual está firmemente unido a las proteínas del plasma y precipita con ellas al extraerlas. Se halla combinado en su mayor parte con la seroalbúmina y en una zona entre las globulinas alfa y beta.

En las investigaciones de Taurog, Chaikoff y Tong (1950) se revela que la mayor actividad del isótopo en la sangre corresponde a la fracción tiroxina. Concluyen ellos que prácticamente todo el yodo orgánico de la sangre se halle en forma de tiroxina. Pe-

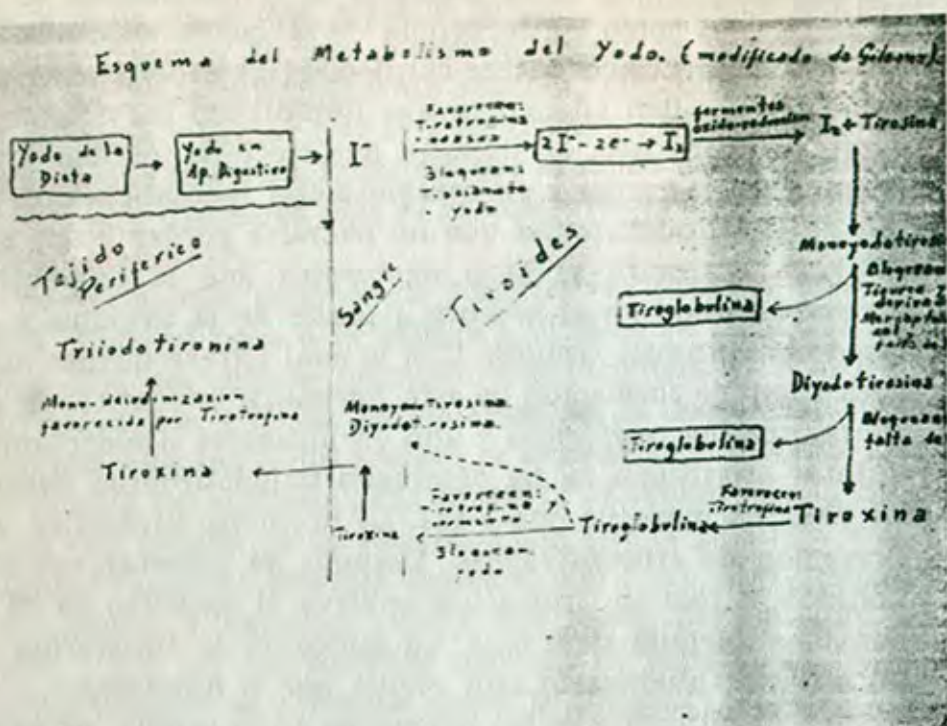


FIGURA 1

ro esto se ha modificado en gran parte por los estudios de Pitt-Rivers, quien encuentra, además de la tiroxina, la triiodotironina en la sangre y hoy se sabe que el yodo hormonal la forman estos dos cuerpos más: diyodotirosina y monoyodotirosina.

El yodo hormonal o yodo proteico, llamado así por ir unido a las albúminas y globulinas del plasma, se estudia hoy con gran interés, por guardar relación con el estado funcional endocrino del tiroides.

Patogenia del hipotiroidismo

Después de haber estudiado el metabolismo del yodo hasta la producción y puesta en circulación del producto hormonal, vemos a exponer los diferentes mecanismos que impiden que la hormona ejerza su acción. Se deduce del estudio anterior que el fallo de la función pueda radicar en tres sistemas diferentes. En primer lugar el tiroides está gobernado por la secreción tirotrópica de la adenohipófisis o en un sentido más amplio por el bloque hipotálamo-hipofisario y quizá en el último término regido por la "actividad cortical superior". En segundo término, la glándula tiroidea puede ser asiento de varios trastornos que iremos estudiando con detenimiento, y por último, el tejido periférico en donde se

va a ejercer la acción hormonal, puede presentar alteraciones que expliquen el fracaso de la función hormonal.

El hipotiroidismo hipofisario, llamado también secundario o central, se produce por una lesión de la hipófisis o del bloque hipotálamo-hipofisario, lo cual ocasiona déficit o pérdida de hormona tirotrópica, y ésta deja de ejercer su acción sobre el tiroides. El cuadro clínico que se produce es diferente al de la insuficiencia tiroidea propia de esta glándula y la manera de responder al tratamiento con extractos tiroideos, es un dato importante para establecer el diagnóstico diferencial. Maraño (1950) ha descrito la fisonomía de niños tratados con extractos tiroideos, los cuales padecían una insuficiencia tirotrópica y da el nombre de síndrome acondroplasoide post-opoterápico a este cuadro. Las manifestaciones cutáneas y extracutáneas (descrita por Maraño en 1940) obedecen al tratamiento, pero los miembros cortos y la cabeza y tronco grande revelan que las manifestaciones hipofisarias han quedado sin curar.

La lesión hipofisaria, como hemos indicado, se acompaña de alteración del hipotálamo; esto explicaría ciertos hechos, como la macrogenitosomia descrita por Maraño y como afirma este autor, la infiltración mixedematosa del sistema nervioso; en particular la zona anterior del hipotálamo está relacionado con la presentación del "clonus motivo" por él descrito y el cual cura con el tratamiento apropiado. Querido y Stanbury (1950) también dan como dato diferencial la apropiada respuesta de estos enfermos a la terapéutica con tirotrófina y también anotan el hecho de que en estos enfermos existe una severa disfunción de otras glándulas de secreción interna.

En un estudio de revisión de 24 enfermos del Instituto de Patología Médica, que padecían mixedema por insuficiencia antehipofisaria, Ducoudré (1952) encuentra predominio por el sexo femenino y confirma la deficiente respuesta al tratamiento tiroideo y el retraso morfológico descrito como síndrome acondroplasoide post-opoterápico. Como signos descritos de la participación hipotalámica se presentan: cefaleas, distermias, clonus emotivo, discromias y macrogenitosomias.

Otros hechos que revelan la participación de otras glándulas son: anemia moderada, aumento de eosinófilos y disminución de 17 cetoesteroides. Esto plantea la cuestión de si la insuficiencia hipofisaria es total y por lo tanto con repercusión en otras glándulas de secreción interna o si puede presentarse un déficit aislado de hormona tirotrópica como parece deducirse de un caso pre-

presentado por Schuman (1953). Este autor estudia un caso de hipotiroidismo secundario, llamado así por los autores ingleses. La captación de I 131 era baja. Se estudió la actividad adrenocortical por medio del resultado de la expresión de hormona esteroide y por la respuesta eosinófila a la epinefrina y ACTH, resultando normal. Las hormonas folículo-estimulantes y la producción de ACTH eran normales. La administración de hormona tirotrópica incrementó notablemente la captación de I 131 por la glándula. Por los análisis y pruebas efectuados se ve que tanto la actividad adrenocortical como la producción de hormona folículo-estimulante y la tasa de ACTH indican una buena función hipofisaria. Pero la insuficiencia tiroidea y su adecuada respuesta a la administración de hormona tirotrópica, medida con el I 131 antes y después de administrarla, demuestran claramente que había un déficit de hormona tirotrópica. Por eso concluye Schuman diciendo que puede haber una aislada deficiencia de tirotrófina.

Ainger y Kelley (1955) también piensan que en el hipotiroidismo secundario de cretinos esporádicos no es obligado que se asocie con signos de insuficiencia hipofisaria generalizada.

Zondek (1935) fue el primero que diagnosticó el mixedema secundario en una mujer que presentó insuficiencia tiroidea en el curso de un tumor hipofisario. Desde entonces se han descrito muchas causas que al lesionar el bloque hipotálamo-hipófisis conducen al mixedema. Se han comunicado casos de tumores cromóforos, quistes o tumores de la bolsa de Ratke, hidrocefalia interna, craneofaringioma, necrosis isquémica por severa hemorragia postparto o como consecuencia de la hipofisectomía.

En trabajos experimentales en perros, Ganong y Hume (1955) han confirmado que las lesiones destructoras de la hipófisis, deprimen primero la actividad gonadal, luego la tiroidea y por último la adrenocortical. Para suprimir completamente la actividad adrenocortical fue necesario quitar toda la hipófisis.

Se han estudiado también los efectos de la hipofisectomía quirúrgica en 35 casos de metástasis cancerosa y los resultados son comunicados por Li, Rall, McLean, Lipsett, Ray y Pearson (1955). En los pacientes a los que se les hizo hipofisectomía total (28) el estudio con I 131 efectuado cuatro semanas después, mostró una captación de radioyodo por el tiroides y valores de radioyodo proteico en sangre similares a los del mixedema. En 26 de estos pacientes se desarrolló un hipotiroidismo entre las 4 y las 8 semanas que siguieron a la hipofisectomía total. Así, pues, el desarrollo del hipotiroidismo, manifestado por el aspecto clínico y los datos de

laboratorio. parece ser un buen índice de completa hipofisectomía. Se hizo en algunos casos el análisis histológico de tiroides y se encontró en algunos atrofia con fibrosis y una ligera disminución en la altura de las células epiteliales de los folículos.

En 7 pacientes sólo se efectuó hipofisectomía parcial y en el estudio posterior con I 131 mostraron cifras normales o disminución transitoria de la captación del isótopo.

Estas experiencias confirman el hipotiroidismo producido por la destrucción de la hipófisis.

Se ha establecido un método apropiado para diferenciar el hipotiroidismo producido por insuficiencia tiroidea primaria de la insuficiencia tiroidea secundaria a la falta de hormona tirotrópica.

Desde hace años se venía notando que había unos pacientes hipotiroideos que no obedecían a la terapia tiroidea y aun podían empeorar con ella. Pero no se conocía la explicación a este hecho. Más tarde, cuando fue descrito el hipotiroidismo hipofisario, se pensó que los signos de déficit de otras hormonas hipofisarias podrían conducir al diagnóstico diferencial, pero se han visto casos en que la insuficiencia tiroidea primaria puede coincidir con una lesión en una glándula de secreción interna y esto podría ser motivo de error. Hoy en día, con el empleo de los isótopos radioactivos que miden la función tiroidea, se ha estudiado el porcentaje de absorción antes y después de la administración de hormona tirotrópica. Si con esta hormona el porcentaje de captación de radioyodo por el tiroides aumenta notablemente, es signo seguro de que el tiroides funciona bien, pero el organismo está en déficit de tirotrófina, así se diagnostica el hipotiroidismo secundario. Son muchos los autores que han comunicado sus resultados con esta técnica. Donald Pickering y Earl Miller (1953) estudian dos pacientes con hipotiroidismo secundario a hipopituitarismo y obtienen un aumento de captación de yodo por el tiroides de 35 a 38% después de administrar hormona tirotrópica. Los pacientes con normalidad de la función hipofisaria no aumentan la captación o lo hacen en grado muy ligero.

Otros autores (Bengt Skanse) (1953) estudian los cambios producidos por la administración de hormona tirotrópica en pacientes eutiroideos, mixedema primario e hipopituitarismo con hipotiroidismo secundario y concluyen también en que la prueba de la administración de tirotrófina es un buen método para diferenciar el hipotiroidismo primario del secundario.

Shneeberg, Perloff y Levy (1954) establecen que la hormona tirotrópica conduce a elevación notable de la captación de radioyo-

do por la glándula en sujetos eutiroides e hipotiroidismo hipofisario, pero no en el mixedema tiroideo. Este hecho es, por lo tanto, una posible fuente de error y merece tenerlo en cuenta en los casos dudosos. La respuesta positiva es de menor valor diagnóstico que la respuesta negativa.

Russell Fraser y Garrod (1955) en 4 pacientes con insuficiencia tiroidea que se manifiesta a continuación de un shock o hemorragia post-parto, no logran aumentar la captación de radioyodo ni antes ni después del 5º al 9º día de haber administrado hormona tirotrópica, lo cual demuestra una atrofia irreversible del tiroides, pues normalmente a las 24 horas de dar la tirotrófina aumenta la captación del isótopo. En los casos en que un mixedema hipofisario lleva varios años o es grave, el tiroides puede mostrarse perezoso para responder y en ese caso es preciso dar la hormona por varios días. En otros pacientes con mixedema primario no hubo captación de radioyodo por el tiroides después de inyecciones repetidas de hormona tirotrópica. Esto confirma que la respuesta negativa tiene completo valor.

Pasamos ahora al estudio de las causas propiamente tiroideas que son responsables de la falta de función del tiroides. En primer lugar, el defecto anatómico de la glándula puede ser la atireosis, por un defecto del gene como en el caso presentado por James (1953) o en los 3 niños cretinos atireósicos estudiados por Ainger y Keiley (1955), en los cuales el desarrollo embriológico de la glándula se supone que falta totalmente y se considera un defecto genéticamente determinado por el hecho de que en gemelos heterocigóticos, un niño puede ser normal y otro cretino. Los estudios con yodo radioactivo permiten hacer el diagnóstico definitivo de cretinismo atireósico.

En otros casos, el defecto puede no ser tan radical y consistir en una hipotireosis. Se pueden clasificar casos debidos a pérdida de la función tiroidea consecutivos a una transitoria hiperfunción que conduce a un agotamiento. Se ha observado mayor susceptibilidad de enfermos hipertiroideos para desarrollar mixedema post-operatorio en comparación con otros enfermos a los que se les ha quitado el tiroides por otras causas. MacGavack ha observado que en pacientes que han tenido previamente franca tirotoxicosis y la hiperplásica del tiroides ha persistido un tiempo suficientemente largo, puede resultar una atrofia que se asocia con hipotiroidismo. Esto sugiere agotamiento de la función después de una transitoria hiperfunción.

Pero quizá el más importante mecanismo patogénico sea debido a un defecto en alguna de las fases del metabolismo del yodo. Hemos estudiado que el yodo que ingresa con la alimentación pasa a la sangre y es captado el tiroides. Si este mecanismo de atrapamiento de yodo no es lo suficiente activo, la glándula no tendrá suficiente material para elaborar hormonas. Esto se puede demostrar experimentalmente en estudios con I 131 y administrando tiocianatos, el anión SCN bloquea directamente la fijación del yodo, se ha pensado que la tirosina tiene más apetencia por este halógeno que por el yodo. Posiblemente haya otras sustancias, como los sulfocianuros que bloquean la captación de yodo.

En la fase siguiente del metabolismo del yodo, la oxidación, puede actuar un mecanismo que dificulte esto, ya sea interfiriendo el sistema de fermentos de óxido-reducción o porque se interfiere la combinación orgánica del yodo con la tirosina. Esto es lo que experimentalmente puede conseguirse con las drogas tiourea, tiuracilo y sus derivados, así como con el mercaptoimidazol. Ya hemos dicho que estos cuerpos no inhiben la capacidad por parte del tiroides para concentrar yodo.

La fase siguiente del metabolismo, el paso de diiodotirosina a tiroxina, pertenece al grupo patogénico del hipotiroidismo hipofisario, pues es la falta de la hormona tirotrópica la responsable de que no se produzca tiroxina por la unión de sus precursores la diiodotirosina.

Otro mecanismo patogénico sería el que se deriva de la posibilidad de que las hormonas queden bloqueadas en el tiroides y no puedan segregarse a la sangre. La hormona tiroidea que está almacenada en la tiroglobulina necesita el concurso de enzimas que hidrolicen ese coloide y liberen la hormona. Si este sistema de fermentos no actúa normalmente, no se realiza la suelta de las hormonas. También aquí intervienen la acción de la tirotrófina y su ausencia puede originar el bloqueo hormonal dentro del tiroides. El yodo en esta fase no tiene un papel muy claro en la reproducción del mixedema, pues aunque se han descrito casos producidos por su ingestión, Hydovitz y Rose (1956) no le atribuyen propiamente el papel patogénico. Es muy sugestivo el hecho de que su administración beneficie en el hipertiroidismo y se ha interpretado este hecho como una "regulación homeostática" que evita la formación excesiva de hormona tiroidea. Para que se ejerza esta acción inhibidora se necesita una cantidad grande de yodo.

También tiene importancia la dieta en la producción de un grupo de estados hipotiroideos. En animales alimentados con repollo y coles es fácil conseguir una hiperplasia del tiroides y un estado mixedematoso. Por otra parte, una dieta carente de contenido en yodo, proteínas y vitaminas y si además se añade calcio, conduce a desarrollar un estado hipotiroideo. Estos factores alimenticios también han sido ampliamente valorados en el hipotiroidismo de personas con alimentación inadecuada.

Tanto experimental como terapéuticamente, son muchas las drogas que pueden conducir a la hipofunción del tiroides. Son extensamente conocidas las drogas del tipo tiouracilo y sus derivados metiltiuracilo y propiltiuracilo. Marañón en 1949 publica varios casos de mixedema atribuidos al tiuracil y concluye que las dosis de 1 a 2 gramos de tiuracil son excesivas para tratar el Basedow. En uno de los casos, pasó de Basedow a Mixedema con dosis de 0.300 gramos diarios de metiltiuracil.

Otra comunicación importante es presentada por Norah Elphinstone (1953) sobre el caso de una madre que recibe metiltiuracil durante el embarazo y da a luz una niña hipotiroidea. En los análisis efectuados en la madre a los 13 días del parto se manifiesta también hipotiroidismo. Hasta esa época sólo habían sido comunicados 10 casos de hipotiroidismo que pueden atribuirse al tiuracilo tomado durante el embarazo de la madre. En el caso presentado la niña se recobró de su hipotiroidismo congénito, pero el nivel mental no se recuperó. Se ha pensado que el daño cerebral sea la causa del retardo mental; Lotmar (1929) encontró cambios histológicos en las células nerviosas del cerebro de cretinos. En los estudios hechos sobre el tiroides, Davis y Forbes (1945) encuentran en un recién muerto súbitamente y cuya madre había tomado tiuracil antes y durante el embarazo, cambios hiperplásicos e hipertróficos.

Freiesleben y Kjerulf-Jensen (1946) confirman esos hallazgos en un feto cuya madre había tomado dicha droga durante el embarazo.

Las conclusiones de Morris y Elphintones muestran claramente que el tratamiento de la tirotoxicosis en las embarazadas puede tener graves consecuencias para el feto, y como lo señala Marañón, aconsejan dosis pequeñas que son suficientes para el control clínico; o la reducción en el último mes, como proponen Clayton y Oram (1951).

Se han hecho estudios muy interesantes acerca de la captación de I^{131} en el feto para determinar la edad en la cual el ti.

roides fetal humano empieza a acumular yodo. Hodges, Evans, Bradbur y Keetel (1955) dan a las pacientes I 131 24 horas antes de la intervención quirúrgica y después de la operación miden la radioactividad de la zona tiroidea en bloque y estudian también la radioactividad en cortes histológicos. De sus estudios se deduce que el tiroides fetal humano no tiene capacidad de acumular cantidad demostrable de I 131 antes de la 20ª semana de la gestación.

Se han comunicado casos de mixedema atribuidos a la administración de yodo. Ha sido demostrado en animales por Wolff y Chaikoff (1948) y en hombres (Stanley en 1949 y Child en 1950) que el yodo en determinada dosis puede interferir en la formación de hormona por lo menos temporalmente. Esto explicaría el que pacientes con tirotoxicosis mejoren cuando se les dá yoduros. Morgan y Trotter (1953) presentan dos casos de hipotiroidismo por la administración de yoduros en sujetos que no padecían tirotoxicosis. Los pacientes habían estado tomando durante muchos años yoduros y al suspender los medicamentos que lo contenían, mejoró el estado mixedematoso y en uno de los casos que tenía bocio éste se hizo menor. La captación de I 131 a los diez días de la suspensión de los yoduros estaba en nivel de tirotoxicosis y unas semanas más tarde se normalizó. Estos autores atribuyen la acción hipotiroidea al efecto de los yoduros. Hydovitz y Rose en 1956 comunican otro caso de bocio y mixedema que puede ser atribuido a la ingestión de yodo. Se trataba de un hombre que había ingerido de 3 a 5 miligramos de yodo al día durante unos 12 años. Pero estos autores creen que el yodo viene a complicar un defecto intrínseco de la glándula y no atribuyen el mixedema a la excesiva ingestión de yodo.

En el "Boletín del Instituto de Patología Médica" se han publicado varios casos de mixedema aparecidos durante el tratamiento con vincidol (dimetilditio-hidantoina). Sin embargo, Mariñón, en un caso de epilepsia infantil tratado con vincidol y en el que se produce un mixedema, piensa que no es muy seguro que la droga sea la responsable del cuadro, por lo menos en este caso. Los ataques epilépticos cedieron, lo cual puede deberse a una situación metabólica que repercute sobre la excitabilidad cortical.

El efecto de resorcinol en la producción del mixedema ha sido objeto de comunicación primero por Bull y Fraser (1950), que describen 3 casos de mixedema por aplicación de unguento de resorcinol en úlceras de piernas. Más tarde Doniach y Fraser (1950), en experiencias con I 131 en ratas, encuentran que el resorcinol tiene una acción similar al metiltiuracilo. Otro caso de aplica-

ción de unguento de resorcinol y consecutiva aparición de mixedema, ha sido publicado por Dudley Hart (1951); el caso fue comprobado por el laboratorio y la exploración y al suspender el unguento el cuadro desapareció.

Han sido comunicados los efectos de otras drogas en la producción de hipotiroidismo y sólo vamos a mencionar resumidamente estos hechos. Green, Wite y otros, comunican la reducción de captación de I 131 en pacientes que habían recibido butazolidina a dosis de 1 gramo durante dos días. Heatte y Chambers (1953) comunican el efecto hipotiroideo de PAS en animales de experimentación. Coulaud en 1954 confirma este hecho.

Thompson (1954) comunica el efecto bociógeno e hipotiroideo del cloranfenicol en animales de experimentación.

Otras drogas de menor interés han sido registradas como sustancias productoras de hipotiroidismo.

La extirpación o la destrucción del parenquima glandular también puede conducir al desarrollo de mixedema. En primer término, después de la tiroidectomía, particularmente cuando se ejecuta en formas crónicas de tiroiditis o enfermedad de Graves. Como es de esperar este mixedema obedece bien a la terapéutica sustitutiva. Una nueva posibilidad de producción de mixedema es el causado por la acción terapéutica del radioyodo. Se trata en estos casos de pacientes hipertiroideos a los que se les trata con yodo radioactivo y la destrucción de la glándula conduce al cuadro opuesto o mixedema. Las inflamaciones crónicas de la glándula, como la tiroiditis de Hashimoto o la de Riedel, pueden conducir a la aparición de mixedema.

En último lugar queda por estudiar la posibilidad de producirse un mixedema por insensibilidad de medio tisular periférico o la acción hormonal tiroidea. Por los estudios de Pitt-Rivers se conoce que en los tejidos periféricos se lleva a cabo la mono-deiodinización de la tiroxina para formarse la triiodotironina. Se puede pensar que haya un bloqueo en esta transformación y que el defecto radique en la periferia; esto podría explicar la presencia de zonas mixedematosas localizadas, como el mixedema tibial, en donde el resto del organismo es normal.

Método

Hemos estudiado la función tiroidea en 10 pacientes que presentaban signos de hipotiroidismo; el método seguido con el yodo radioactivo ha sido el siguiente: todos los pacientes recibieron

100 microcuries de I 131 (yoduro) mezclado con 50 c. c. de agua como portador. Se administró por v.a oral y el vaso en que se preparó la dosis fue lavado con agua para hacer ingerir al paciente todos los restos del material radioactivo. Los enfermos recibieron la dosis a las diez de la mañana, no habiendo comido nada durante las cinco últimas horas y se les instruyó para que dejaran pasar dos horas y media antes de comer. En los casos en que se hizo la determinación de la radioactividad en orina, ésta se mandó a recoger en tres frascos rotulados, los cuales contenían toda la orina eliminada durante las primeras 12, 24 y 36 horas. La cantidad de yodo radioactivo eliminada en cada período se expresó en porcentaje de la dosis administrada. A las 24 horas de dar la dosis, se hicieron los contajes con un tubo Geiger-Müller y contador de Centelleo y las cantidades fueron expresadas en términos absolutos proporcionales a la dosis dada. En los casos en que se determinó el radioyodo proteico con contador Well de Centelleo, se tomaron muestras de sangre citratada a las 24 horas y el resultado se expresó en tantos por ciento (siendo el 50% la cifra normal funcional).

Se efectuaron otros análisis y pruebas de laboratorio. En todos los casos se determinó colesterinemia, beta-caroteno, vitamina A, plaquetas y linfocitos. En 6 casos se hizo estudio del metabolismo basal y radiografía de cráneo.

Resumen de historias clínicas

Todos los casos pertenecen al Instituto de Patología Médica (Madrid).

Caso número 1.—Niña de seis años de edad, de la Provincia de Murcia. A. F. Madre de talla baja, trastornos menstruales y aspecto cretinoide. Dos hermanos mayores con síntomas similares a los de la enferma. A. P. Nació con poco peso.

E. A. A la edad de tres años empieza a notar un bulto en el cuello. El crecimiento se retrasa, aumenta el bocio, piel seca y raspada. Frialdad, voz apagada y escasa actividad física. Caída de pelo. Anorexia, Estreñimiento. Hipoactiva.

Exploración.—Pelo áspero, quebradizo, cejas escasas. Piel áspera y seca. Lengua grande. En cuello lóbulo derecho tiroideo del tamaño de una ciruela y el izquierdo del tamaño de una mandarina. Peso, 15 kilos; talla 99 centímetros (corresponde a cuatro años).

Análisis.—Colesterinemia total, 189 miligramos %; beta caroteno, 300 gammas %; vitamina A, 43 U. S. P.; hematíes, 2.760.000; leucocitos, 7.400; linfocitos, 55%; plaquetas, 143.520 por milímetro cúbico. Radiografía cráneo: seno esfeoidal macizo. Silla turca tipo oval moderadamente grande. E. E. G. normal. Yodo radioactivo: la actividad retenida por el tiroides a las 24 horas es el 100% de la dosis administrada (hiperfuncional). La curva de absorción es hiperfuncional. El estudio topográfico de la región tiroidea muestra cifras altas hiperfuncionales en los límites y polos superiores de las dos lobulaciones y en la zona intermedia entre ambas. Cifras bajas en el resto, como se señala en la planigrafía. Conclusión: bocio hiperfuncional.

Curso clínico: tratamiento con polivitaminas y tres gotas de Lugol en las dos comidas. A los cinco meses el bocio continuaba igual, pero el cuadro clínico mejoró. Aumentó 3 centímetros y ganó 2 kilos de peso. Es tratada con tiroides y con ampollas de tiroxina de un miligramo. Segundo estudio con yodo radioactivo. La actividad retenida por el tiroides a las 24 horas es el 40% de la dosis administrada (normofuncional). La curva de absorción es normofuncional. El estudio topográfico muestra mayor actividad en la región del istmo, apreciándose una caída de su actividad sobre los nódulos palpables. Conclusión: bocio normofuncional. Tercer estudio con yodo radioactivo: la actividad retenida por el tiroides a las 24 horas es el 23% de la dosis administrada (hipofuncional). La curva de absorción es hipofuncional. La prueba de radioyodo proteico es el 35%. Resumen: tiroides hipofuncional.

Caso número 2.—Varón, de dieciséis años, de la Provincia de Murcia.

A. F. Igual al caso anterior. A. P. Escasa lactancia materna. Pies cavos. E. A. Consulta por bocio, que se manifestó desde la edad de tres años, con retraso en el crecimiento, piel áspera y seca, frío e hipoactividad. A la edad de diez años tomó yodo en solución, 4 gotas en cada comida, durante 2 meses. Anorexia, estreñimiento. Escaso aprovechamiento escolar y mala memoria. Voz apagada.

Exploración.—Aspecto cretinoide, piel amarillenta y mucosas pálidas. Peso, 35 kilos; talla, 141 centímetros (corresponde a once años); cabello áspero y rudo. Cejas con signo de la cola. Ocho lunares neviformes en cara. Defecto de implantación de piezas dentarias y presencia de molares de primera dentición; caries. Cuello: bocio nodular, duro, movable y formado a expensas del ló-

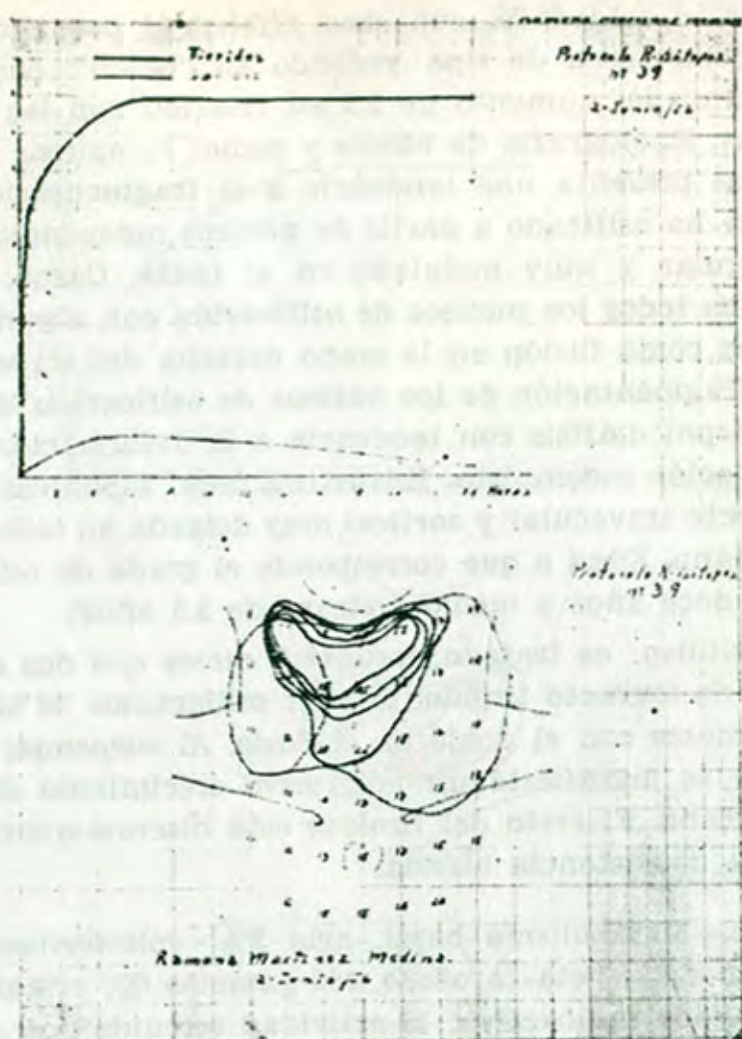


FIGURA 2

bulo derecho e istmo. No elemento retroesternal. El bocio es de tamaño de un huevo de paloma. No hay vello axilar. En piel queratosis folicular. Macrogenitosomía; testículos y bolsas bien desarrollados, apunta vello pubiano. Pies cavos.

Análisis.—Colesterinemia total, 198 miligramos %; beta caroteno, 320 gammas %; Vitamina A, 57 U. S. P. %; hematíes, 3.740.000; leucocitos, 7.400; linfocitos, 52%; plaquetas, 208.740; metabolismo basal, más 8%; 17-cetoesteroides, 5.18 miligramos en 24 horas. Radiografía de pelvis y caderas: marcada coxa plana, acentuada en lado derecho con irregularidad de la línea del cartílago y acortamiento del cuello. Aspecto granuloso con núcleo accesorio de osificación a nivel de la ceja cotiloidea y de la epifisis trocanterea. Radiografía de cráneo: ondulaciones de la tabla interna e iniciación de hiperostosis a nivel de la sutura coronaria.

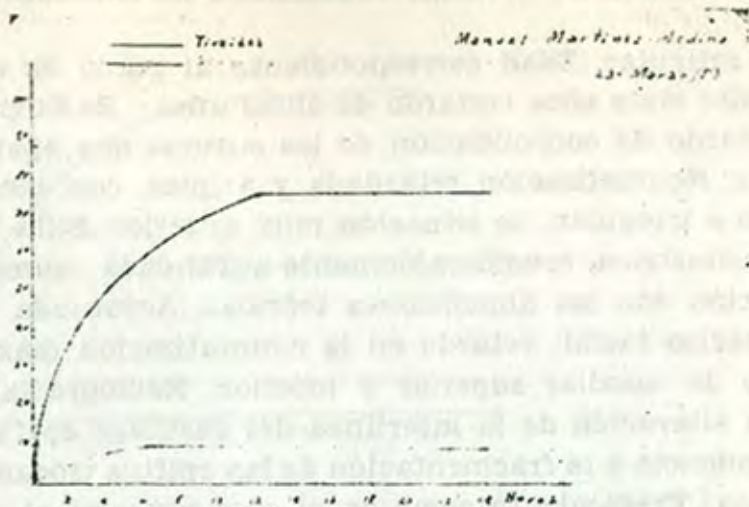
Neumatización retardada, con seno esfenoidal pequeño e indiferenciado. Silla turca de tipo redondo en "balón", considerablemente agrandada, aumento de 2.5 en relación con las dimensiones teóricas. Radiografía de cúbito y radio: la epífisis cubital en ambos lados presenta una tendencia a la fragmentación, probablemente se ha osificado a partir de núcleos independientes. Cartilago irregular y muy ondulado en el radio. Carpo: aparecen desarrollados todos los núcleos de osificación con algunas alteraciones, tales como fusión en la mano derecha del trapecio y trapecoide y fragmentación de los núcleos de osificación del pisiforme. Metacarpo: diáfisis con tendencia a la deformación en maza y con tubulación incompleta. Estructura ósea: esponjosa muy clara con aspecto trabecular y cortical muy delgada en todos los huesos de la mano. Edad a que corresponde el grado de osificación y desarrollo: doce años y medio (retraso de 3.5 años).

Curso clínico: es tratado durante 7 meses con dos comprimidos diarios de extracto tiroideo (de 0.1 miligramos de tiroxina) y durante 3 meses con el doble de la dosis. Al suspender el tratamiento solo se manifiesta un progresivo crecimiento del nódulo tiroideo derecho. El resto del tiroides está discretamente aumentado y es de consistencia blanda.

Análisis.—Metabolismo basal, más 3%; colesterinemia total, 198 miligramos %; beta-caroteno, 160 gammas %; vitamina A, 70 U. S. P. %; yodo radioactivo: la actividad retenida por el tiroides a las 24 horas es el 76% de la dosis administrada (hiperfuncional). La gráfica de absorción es hiperfuncional. El estudio topográfico realizado sobre la región tiroidea muestra una distribución con predominio de la actividad en lóbulo derecho; sobre los nódulos palpables se aprecian cifras bajas de actividad. La prueba del radioyodo proteico es el 67%. Resumen: bocio nodular con tiroides de actividad total hiperfuncional.

Caso número 3.—Varón de trece años de edad. A. F. Igual que el caso anterior. A. P. La aparición del bocio y la sintomatología hipotiroidea es similar a la del hermano mayor (caso número 2).

Exploración.—Aspecto cretinoide. Piel amarillenta. Talla, 1.17 centímetros; peso, 24 kilos (corresponde a siete años). Cabello áspero y rudo al tacto. Cejas con signo de la cola. Cuello: bocio nodular duro, poco desplazable y del tamaño mayor de un huevo de paloma, situado en lóbulo derecho. Genitales con testículo y bolsa escrotal bien desarrollados. Sin vello pubiano.



Manuel Martínez Medina
23 de Marzo, 57

FIGURA 3

Análisis.—Colesterinemia total, 189 miligramos %; beta caroteno. 190 gammas %; vitamina A, 70. U. S. P. % hematíes, 4.580.000; leucocitos. 7.600; linfocitos, 38%; plaquetas, 268.700; metabolismo basal, más 8%; 17 cetoesteroides, 3.95 miligramos en 24 horas. E. G. actividad eléctrica cerebral de pequeña amplitud. Radiografía de manos: la epífisis cubital derecha presenta fragmentación con doble núcleo de osificación. Cartílagos del cúbito y radio, presentan deformaciones en "copa" en cúbito derecho. Menos manifiestas estas deformaciones en el lado izquierdo. Carpo: aparecen los núcleos de osificación del hueso grande, ganchoso y piramidal. Los núcleos del trapecio, trapecoide, escafoide y semilunar aparecen aun indiferenciados de forma redondeada poco desarrollados. Metacarpo: diáfisis, tubulación mal definida con incurvaciones. Cartílagos ligeramente irregulares. Estructura ósea: esponjosa muy clara, con cortical anormalmente delgada, que da apa-

riencia reticular. Edad correspondiente al grado de osificación y desarrollo: siete años (retardo de cinco años). Radiografía de cráneo: retardo de consolidación de las suturas que aparecen sin sinostosis. Neumatización retardada y atípica, con seno esfenoidal pequeño e irregular, de situación muy anterior. Silla turca deformada, asimétrica, considerablemente agrandada; aumento de 60% en relación con las dimensiones teóricas. Acentuada lordosis bacilar. Macizo facial: retardo en la neumatización maxilar y prognatismo de maxilar superior e inferior. Radiografía de cadera: discreta alteración de la interlínea del cartilago epifisario. Moderada tendencia a la fragmentación de las epifisis trocántereas. Curso clínico: Tratamiento como en el caso anterior al suspender el tratamiento se manifiesta el crecimiento del nódulo situado en el lado derecho del tiroides.

Análisis.—Colesterinemia total, 276 miligramos; beta caroteno, 120 gammas %; vitamina A, 77 U. S. P. %; metabolismo basal, más 1%; yodo radioactivo: la actividad retenida por el tiroides a las 24 horas es el 85% de la dosis administrada (hiperfuncional). La curva de absorción es hiperfuncional. El estudio topográfico realizado sobre la región tiroidea muestra un predominio de la actividad sobre el lóbulo izquierdo sin ninguna relación con el nódulo palpable. La prueba del radioyodo proteico es de 47% (hipofuncional). Resumen: aumento de la capacidad de retención de yodo por el tiroides, con disminución de su actividad hormonal. En la porción bociosa está disminuida la capacidad de retención.

Caso número 4.—Niña de dos años de edad. Sin antecedentes bociosos familiares. A. P. Dentición al año; en la actualidad tiene 8 dientes y un molar. E. A. La madre la trae a consulta porque cree que está bastante retrasada en su desarrollo. Desde el nacimiento la madre notó que la niña era excesivamente tranquila y no lloraba ni molestaba, pasándose gran parte del tiempo dormida. La lengua era muy grande y a veces fuera de la boca. La piel áspera "como la del besugo", según dice la madre. Ha notado retraso con respecto a los niños de su edad. No anda, no tiene lenguaje propio y tardó mucho en sostener la cabeza. Desde los seis meses hasta el año, ha tomado tiroides en dosis bajas y vitamina A, con lo cual mejoró mucho; la piel se hizo más fina y la lengua disminuyó de tamaño y la retuvo dentro de la boca.

Exploración.—Piel áspera y escamosa en todo el cuerpo. Aspecto de hipotiroidea. Fontanela mayor abierta. Cejas finas. Base de nariz muy aplanada. Hipertelorismo. Facies ligeramente abo-

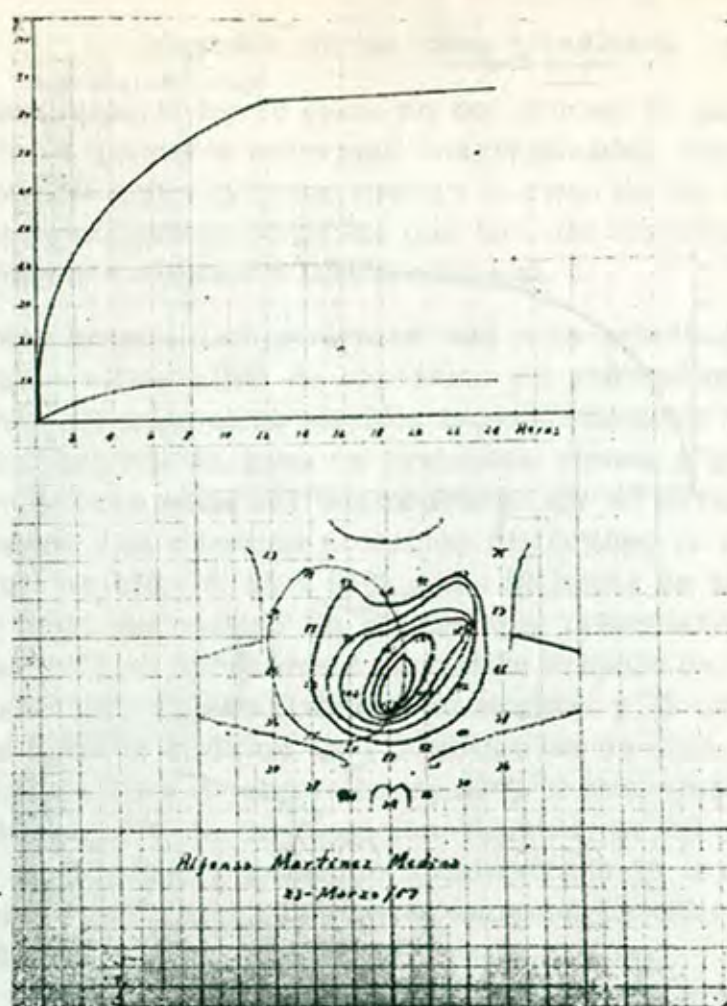


FIGURA 4

tagada. Boca: en arcada superior 4 incisivos y un molar y en la inferior 4 incisivos. En cuello no se palpa tiroides. Abdomen abombado con cicatriz umbilical prominente. Extremidades: masas gemelares ligeramente infiltradas y duras.

Análisis.—Colesterinemia total, 301 miligramos %; beta caroteno, 400 gammas %; vitamina A. 35 U. S. P. %; hematíes, 3.680.000; hemoglobina, 64%; leucocitos, 7.500; linfocitos, 76%; plaquetas, 106.600 por milímetro cúbico. En radioscopia de torax se ve corazón globuloso. Radiografía de cráneo: sutura coronaria sin cerrar. En base discreta platibasia. Silla turca hundida. No hay seno esfenoidal, como corresponde a su edad. Radiografía de caderas: no se ha consolidado la soldadura del ileon con el arco isquio-pubiano, el cual está sin completar su unión. No se ven puntos de osificación en la cabeza femoral. La cavidad cotiloidea no

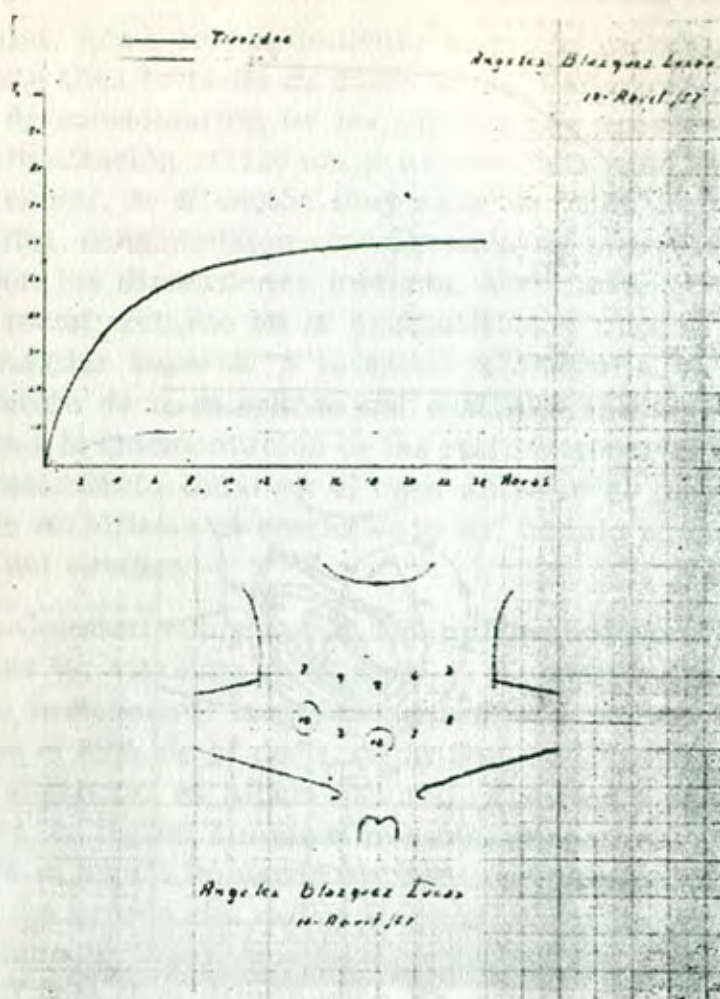


FIGURA 5

ha adquirido la forma redondeada. Hay retraso del desarrollo. Yodo radioactivo: la actividad retenida por el tiroides a las 24 horas es el 61% de la dosis administrada (hiperfuncional). En el estudio planigráfico se aprecia una distribución anormal de las líneas de isoactividad. La prueba del radioyodo proteico es de un 25% (normal 50%). Resumen: aumento de la capacidad de captación con disminución marcada de su actividad hormonal (25%).

El resumen de las seis historias restantes no se consigna aquí por falta de espacio, pero consideramos que las historias expuestas son las más fundamentales y demostrativas. Solamente hemos referido los datos positivos y la razón también ha sido la relativa a espacio.

Discusión de los casos estudiados

Hemos dividido los 10 casos en dos grupos. El primero formado por los 4 primeros enfermos, diagnosticados como cretinismo esporádico. El segundo grupo incluye el resto de los pacientes, todos ellos hipotiroideos, entre los que hay dos cretinos esporádicos, un cretinismo endémico y tres mixedemas.

Primer grupo.—Los pacientes han sido estudiados con I 131 y presentan cifras altas de captación de yodoradioactivo, por lo cual son calificados como tiroides hiperfuncionales. Sin embargo, son casos paradójicos, pues no presentan signos, y por el contrario, el organismo sufre las consecuencias de un déficit de la función tiroidea. Las cifras de absorción del isótopo es en los respectivos casos de 100, 76, 85 y 61% a las 24 horas de administrar la dosis de yodo radioactivo. En el caso que presentaba la más alta absorción, se hizo nuevamente el estudio después de una etapa de tratamiento con 12 comprimidos de tiroides y 12 inyecciones intramusculares de tiroxina en el término de 35 días. El nuevo estudio dio una cifra de absorción de 40%, lo cual significa una notable disminución de la captación tiroidea. Se hizo otro estudio después de 47 días, y habiendo administrado 20 inyecciones más de tiroxina Roche de 0.001 gramos ampolla. La cifra de absorción fue de 23%.

En la historia clínica de estos pacientes se revela una clara insuficiencia tiroidea, que en un caso se manifiesta desde el nacimiento y en 3 de ellos al llegar a los tres años de edad. Como éstos últimos son hermanos, destaca el hecho de que el defecto glandular sea familiar. Los niños nacerían con una función tiroidea que sería suficiente para las primeras épocas de la vida, pero al llegar a cierta edad en que los requerimientos son mayores, la glándula sería incapaz de suplir esas necesidades. Los primeros 3 pacientes, que son hermanos, han nacido sin signos de insuficiencia tiroidea, pero al llegar a los tres años de edad empieza a desarrollarse el cuadro hipotiroideo. También presentan bocio, el cual no parece ser consecuencia de la ingestión de sustancias ni alimentos bociógenos, ni por falta de yodo en la alimentación, pues el lugar de su residencia no es zona de bocio endémico. Tampoco puede pensarse en aumento de la función hipofisaria, la cual, como se sabe, ejerce un estímulo hiperplásico sobre el tiroides. En estos pacientes, a juzgar por el retraso de la talla y por los datos radiográficos de retardo de neumatización del seno esfenoidal, la

función hipofisaria parece más bien estar disminuída. El bocio se debería a un proceso de hiperplasia compensadora a la mayor exigencia de hormona tiroidea por parte del organismo.

En los análisis efectuados se encuentra en dos de los casos el metabolismo basal normal; la colesterinemia sólo está aumentada en uno de ellos; el beta coroteno está elevado en dos; las plaquetas descendidas en dos casos, y los linfocitos aumentados en todos. En el estudio radiográfico del cráneo destaca el retraso y disminución de tamaño del seno esfenoidal; la silla turca está muy agrandada. El estudio electroencefalográfico señala en dos casos una disfunción importante de las estructuras de la base cerebral. La respuesta a la terapéutica con hormona o extractos tiroideos mejoró notablemente el cuadro en todos ellos y en los casos con bocio éste llegó casi a desaparecer por completo. Por el contrario, al suspender la terapéutica, volvió ha hacerse evidente el bocio y en menor proporción los signos hipotiroideos. Esto demuestra que el organismo estaba en déficit de hormona tiroidea.

En el estudio con yodo radioactivo mostraron cifras altas de captación: el tiroides acumula yodo de la sangre en cantidad muy elevada. En la primera enferma el estudio con el isótopo sin previo tratamiento dio 100% como cifra de absorción. No hay duda de que el tiroides de estos niños está ávido de yodo. Se puede concluir que esta primera fase del metabolismo del yodo es normal. Hemos estudiado que la capacidad del tiroides para captar yodo, es independiente de su facultad para convertirlo luego en hormona tiroidea. Hay un mecanismo para absorber yodo de la sangre, el cual puede estar en desacuerdo con las fases posteriores de conversión orgánica del yodo. Una vez captado el yodo por el tiroides, continúa su metabolismo hasta convertirse en diyodotirosina y para pasar de ésta a la hormona tiroxina, es preciso que intervenga la actividad endocrina del lóbulo anterior hipofisario, el cual por medio de la hormona tirotrópa activa el sistema de fermentos que convierten la diyodotirosina en tiroxina. En estos casos puede pensarse que un déficit de hormona tirotrópa no activa el paso de diyodotirosina a la hormona tiroidea. Hay otra hipótesis: se sabe que después de formada la tiroxina, es almacenada casi en su totalidad en el coloide tiroglobulina y para vertirse luego a la sangre, se necesita también el estímulo de la hormona tirotrópa y el concurso de la acción enzimática de un fermento que hidroliza la tiroglobulina y libera tiroxina. Si falta la hormona o el fermento, o éste es insuficiente, no puede liberarse la hormona tiroidea a la sangre. En resumen: hay dos posibilidades, que no se

forme tiroxina o que no se vierta a la sangre. Se hizo en todos los casos el estudio del radioyodo proteico en sangre y en tres casos dio cifras por debajo de lo normal. Lo cual significa que aunque el tiroides capte bien el yodo de la sangre, no elabora el producto hormonal. Esto concuerda con la hipótesis del fracaso de la transformación de la diiodotirosina en tiroxina. En el segundo enfermo el radioyodo proteico en sangre dio una cifra alta. Esto ha sido señalado por otros investigadores, los cuales encuentran en cretinos bociosos, esporádicos, cifras altas de radioyodo proteico que no corresponden a tiroxina y que no están de acuerdo con el cuadro clínico de estos enfermos. La naturaleza química de este compuesto no se conoce, pero está presente en la fracción del plasma que es extractable por el alcohol butílico, o sea que es yodo orgánico. Desde Salter se sabe que todo el yodo orgánico del plasma no es tiroxina, pues ésta es aproximadamente una tercera parte del yodo sanguíneo total. Hubble en 1953, estudiando esta clase de cretinos esporádicos, con bocio, encuentra que después de administrar I 131 el tiocianato falla en descargar cantidades significativas del yodo en la glándula, lo cual demuestra que el yodo está en forma orgánica, pues el tiocianato descarga el yodo inorgánico. Varias investigaciones hacen suponer que en estos casos hay en la sangre otros compuestos de yodo que posiblemente son monoyodotirosina y diiodotirosina, lo cual explicaría las cifras altas de yodo proteico en sangre, coincidiendo con un estado de hipotiroidismo clínico. El hipotiroidismo en estos sujetos dependería de un fallo en la síntesis final de las hormonas tiroideas. En conclusión, un defecto del metabolismo hormonal.

En el segundo grupo de enfermos estudiados, todos dieron cifras bajas de captación de radioyodo por el tiroides. En un caso estudiado durante el tratamiento con dosis bajas de tiroides (una pastilla de Tiroides Leo a la semana), la cifra de captación fue de 23%. En otro con un tratamiento más intenso (un comprimido Tiroides Leo al día) la cifra de absorción fue de 17%.

En dos de las enfermas se efectuaron cuatro estudios sucesivos con yodo radioactivo y las cifras de absorción fueron cada vez menores.

Conclusiones

1. Confirmamos la afirmación de Mc Girr y Hutchison de que hay una forma de cretinismo esporádico con absorción alta de yodo radioactivo por el tiroides.

2. Se corrobora lo dicho por Lawson Wilkins, George Clayton y Morgan Berthrong, en el sentido de la buena respuesta a la terapéutica con hormona tiroidea en pacientes afectos de cretinismo esporádico. En los casos con bocio, éste llegó a desaparecer por completo.

3. Pienso que en cretinismo esporádico, con absorción alta de yodo radioactivo por el tiroides hay carencia de tirosina para combinar el yodo elemento que la glándula ha captado de la sangre. Por lo tanto, el yodo elemento, el cual es muy activo, se combinará con sustancias proteicas que no son tirosina y formará por lo tanto compuestos orgánicos de yodo que no llegan a completar el ciclo metabólico que conduce a la producción de tiroxina.

4. Esta combinación de yodo elemento con una proteína que no es tirosina sería, a mi juicio, la responsable de que en algunos casos el radioyodo proteico en sangre presenta cifras altas y, sin embargo, el organismo sufre las consecuencias de la carencia de hormona tiroidea.

5. En el cretinismo esporádico la captación alta de yodo radioactivo por el tiroides, puede hacerse disminuir a niveles normales o subnormales por medio de la terapéutica con hormona tiroidea según lo que se deduce del estudio de mis casos.

6. He observado que la disminución de la captación de radioyodo por el tiroides es tanto mayor cuanto más elevada sea la administración de extractos tiroideos.

7. A mi parecer, y según mis casos, en el cretinismo esporádico con captación alta de yodo radioactivo por el tiroides, el radioyodo proteico en sangre está en la mayor parte de los casos más acorde con el cuadro clínico de estos enfermos, que el estudio topográfico y las cifras globales de absorción del isótopo.

BIBLIOGRAFIA

1. AINGER LORÉN, VICENT KELLEY.—Familial athyreotic Cretinism. Report of 3 cases. *Journal Clin. Endoc.* 15, 469. 1955.

2. BARON D. N.—Hypothyroidism and Diabetes Mellitus. *The Lancet*, 769. 1955.

3. BLOM; TERPSTRA.—Higt P B I 131 concentration in blood of patients with myxedema: preliminary report. *J. Clin. Endoc.* 13, 989. 1953.

4. BEEK; KRONSBELN and HOBBS.—Technical considerations in I 131 tracer studies. *J. Clin Endoc.* 16, 1.102. 1956.

5. BEATTIE and CHAMBERS.—The anti-thyroid acción of paraaminosalicylic acid. *J. Endocr.* 1953, 10, 65.

6. COSTA.—Thyroid function in cretins. *The Lancet* 202, 1953.

7. COULAUD.—Appearance of goitres in tb. patients trated and cured

with PAS. Action of PAS on rats' thyroid. Rev. Tubero. 1954, 18 (261). Endocrinology Excerpta Medica, 1955, 9, 20.

8. DUCOUDRE R.—Bol. Inst. Patol. Med. 1952, 170.

9. DUDLEY and MACLAGAN.—Myxedema from resorcinol ointment. The Lancet. 1951, 530.

10. DI GEORGE; D' ANGELO; PASHKIS.—Thyropituitary relations in cretinism and Hypothyroidism. The Lancet 1955, 389.

11. ERNEST YOUNT and MAXWELL LITTLE.—Renal Clearance in patients with Myxedema.—J. Clin. Endoc. 1956, 115, 343.

12. FLOREZ TASCÓN.—Tiroides. 1957.

13. FERNANDEZ NOGUERA.—Bol. Inst. Patol. Med. 1952, 151.

14. FOOTE and MACLAGAN.—The Thigh-neck clearance. A simplified radioactive test of thyroid function. The Lancet 1951, 868.

15. GILSANZ.—Lecciones de Medicina Interna. 1956.

16. GILBERT S. GORDAM.—Year book of Endocrinology. 1953, 1954. Series.

17. GILBERT S. GORDAM.—Year book Endocrinology. 1954, 1955 Series.

18. GANONG and HUME.—Effect of partial Hypophysectomy on adrenocortical, Thyroid and Gonadal Function in the dog. The Lancet, 1955, 389.

19. GABRIELSEN and KRETCHMER.—Salivary secretion of iodide. J. Clin. Endoc. 1956, 16, 1347.

20. GREEN; WHITE; ENGELMAN and KRUPP.—Effect of Butazolidin on I 131 uptake by the thyroid gland. Proc. Soc. Exptl Biol (N. Y.) 1953, 82 (155).

21. HODGES ROBERT; EVANS; FITUS; BRADBURY and KEETEL. The accumulation of radioactive iodine by human fetal thyroids. The J. Clin. Endoc. 1955, 115, 661.

22. HYDOVITZ and ROSE.—Goiter and Myxedema following prolonged ingestion of iodine. Report of case with unusual thyroid function. J. Clin. Endoc. 1956, 16, 1109.

23. HUBBLE D.—Familial Cretinism. The Lancet 1953, 1113.

24. KEATING; HAINES; POWER; WILLIAMS.—The radio iodine-accumulating function of the human thyroid gland as diagnostic test in clinical medicine. J. Clin. Endoc. 1950, 10, 1425.

25. LI; RALL; MAC LENA; LIPSETT; RAY; PEARSON.—Thyroid function following Hypophysectomy in man. J. Clin. Endoc. 1955, 15, 1228.

26. LE MARQUAND, HAUSMANN, HEMSTED.—Death in myxedema coma. British Medical Journal, 1955, II, 773.

27. MAC GAVACK, THOMAS HODGE.—The Thyroid, 1951.

28. MARAÑÓN.—Bol. Inst. Patol. Med. 1949, 145.

29. MARAÑÓN.—Bol. Inst. Patol. Med. 1950, 214.

30. MARAÑÓN.—Bol. Inst. Patol. Med. 1951, 207.

31. MARAÑÓN, GIL y POROVNE.—Bol. Inst. Patol. Med. 1954, 269.

32. MARAÑÓN y NOVAK.—Bol. Inst. Patol. Med. 1954, 106.

33. MARAÑÓN y ECHEVARRIA.—Bol. Inst. Patol. Med. 1955, 90.

34. MARTINEZ DIAZ.—Bol. Patol. Med. 1947, 52.

35. MORRIS DAVID.—Transient Hypothyroidism in a newborn infant. The Lancet. 1953, 1284

36. Mc GIRR and HUTCHISON.—Dysgenesis of the Thyroid Gland as a cause of cretinism and Juvenile Myxedema. *The Journal Endoc.* 1955, 5, 653.
37. MORGANS; TROTTER.—Two cases of myxedema attributed of iodide administration. *The Lancet* 1953, 1335.
38. Mc GIRR and HUTCHISON.—Radioactive-iodine studies in nonendemic goitrous cretinism. *The Lancet* 1953, 1117.
39. MARCEL MOLDEN.—Hypothermic coma in Mixedema. *British Medical Journal* 1955, II, 764.
40. MASON; OLIVER.—Urinary excretion of radioactive iodine as a diagnostic test. *The Lancet* 1949, 2, 456.
41. NORMAN SHARRER and SAMUEL ASPER.—Inhibition of thyroïdal radio-iodine uptake following intravenous administration of Thyroxine to normal and to Hypophysectomized adult subjects. *J. Clin. Endoc.* 1956, 1311.
42. NORAH ELPHIASTONE.—Thiouracil in pregnancy its effect on the foetus. *The Lancet* 1953, 1281.
43. NORBERT FREINKEL and SIDNEY INGBAR.—Concentration gradients for inorganic I 131 and chloride in myxedema human saliva. *J. Clin. Investig.* 1953, 32, 1077.
44. PEDRO-PONS y TAVERNA TORN.—Tratado de Patología y Clínica Médica. 1953.
45. PAWLAK.—*Bol. Inst. Patol. Méd.* 1954, 161.
46. PAUL STARR.—Diagnosis of hypothyroidism (P B I in diagnosis of hypothyroidism). *The J. Clin. Endoc.* 1953, 13, 1422.
47. ROSALIND PITT-RIVERS; STANBURY and RAPP.—Conversion of thyroxine to 3-5-3' triiodo thyronine in vivo. *J. Clin. Endoc.* 1955, 617.
48. RUSSELL FRASER and OLIVER GARROD.—Primary myxedema apparently dating from post-partum shock. *British Medical Journal*, 1955, II, 1484.
49. REISS M. and HAIGH.—Various Forms of Hypothyroidism in mental disorder. *Proceeding of the Roy. Soc. Méd.* 1954, 47, 889.
50. SANTIAGO PI SUÑER.—*Bioquímica*, 1956.
51. STANBURY; KASSENAAR; MEIJER and TERPSTRA.—The occurrence of mono-and Di-iodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter. *J. Clin. Endoc.* 1955, 1216.
52. CHUMANN CHARLES.—Hypothyroidism due to thyrotropin deficiency without other manifestation of hypopituitarism. *J. Clin. Endoc.* 1953, 13, 795.
53. STANBURY JOHN; KALEDOVO OHELA and ROSALIND PITT-RIVERS. The Metabolism of iodine in a goitrous cretins compared with that in 2 patients receiving methimazole. *J. Clin. Endoc.* 1955, 15, 54.
54. Sporadic cretinism with goitre. *The Lancet* 1955, 1328.
55. STANBURY and QUERIDO.—Genetic and environmental factor in cretinism: a classification. *J. Clin. Endoc.* 1956, 16, 1522.
56. TAYLOR and STEWART.—Distribution of Radio-iodine in Human Thyroid Gland. *The Lancet* 1951, 232.
57. TAYLOR.—Calcium a goitrogen. *J. Clin. Endoc.* 1954, 14, 1412.
58. THOMPSON; STURTEVANT; BIRDAND GLAZKO.—The effect of metabolites of chloramphenicol (chloromycetin) on the thyroid of the rat. *Endocrinology* 1954, 55 (665).

59. TRUNNELL and WADE.—Cronología del estudio de la síntesis de los compuestos yodados po medio del análisis cromatográfico. *J. Clin. Endoc.* 1955, 107, 117.

60. TROTTER W. R.—Effects of Triiodothyroscetic acid as case of myxedema. *The Lancet* 1955, 374.

61. VELASQUEZ L.—Farmacología. 1953.

62. WILKINS; CLAYTON and BERTHRONG.—Development of goiters in cretins iodine deficiency: hypothyroidism due to appatent inability of the thyroid gland to synthesize hormone. *Endocrinology Excerpta Médica.* 1955, 9, 287.

63. WILLIS SENSENBACH; LEONARD MADISON; SEYMOUR EISENBERG and LAMAR OCHS.—Cerebral circulation in Myxedema. *Journal of Clin. Investigation.* 1954, 1438.

64. WERNER.—Pituitary mixedema; case. *J. Clin. Endoc.* 1954, 14, 355.

65. ZUZEK NOVAK.—*Bol. Inst. Patel. Méd.* 1955, 29.