

REVISTA
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

VOL. XVII

Bogotá, Mayo de 1949

Número 11

Director, Prof.

ARTURO APARICIO JARAMILLO, Decano de la Facultad

Secretario de la Dirección, Doctor Rafael Carrizosa Argaez

Comité de Redacción:

Prof. Alfonso Esguerra Gómez. Prof. Manuel José Luque.

Prof. Agr. Gustavo Guerrero I.

Secretario de la Redacción, Luis Enrique Castro

Administrador, Alvaro Rozo Sanmiguel

Dirección: Calle 10 N° 13-99 — Bogotá — Apartado Nacional N° 400

Prensas de la Universidad Nacional

Hacia nuevas concepciones sobre la Endocrinología Tiróidea

Por el doctor CH. DE NOGALES

I.—Introducción

Es evidente que el acuciante estímulo que el hombre siente de explicarse y llegar a comprender el significado y el sentido de los hechos que observa, le conducen a tomar una posición definida ante ellos, una posición de auténtica beligerancia, elaborando teorías y doctrinas que unas veces se van incorporando al acervo de nuestra cultura y otras a la pletórica historia de nuestros errores. Pero no es menos cierto que el impulso que el hombre siente de saber se satisface con frecuencia en corto circuito. Cuando hemos logrado que una teoría nos aclare algunos puntos esenciales de una enfermedad determinada, (pues de patología nos ocupamos), y por lo tanto nos hemos asegurado de que contiene parte de verdad, entonces para otros aspectos de aquel proceso nos permitimos forzar las interpretaciones y aun cuando para ellos la teoría resulte dudosa, racionalizamos y a forciiori los hacemos entrar en la explicación del conjunto. En esta situación estaba hace poco el exoftalmos, dentro de la doctrina de los hipertiroidismos, en esta situación permanecen todavía los "distiroidismos", los estados designados como inestabilidades tiroideas, síndromes disociados, enfermedad de Graves sin tiroides" etc., etc., todos ellos merecedores de severa revisión.

Las manifestaciones de los estados patológicos que no aclara la teoría universalmente admitida, la teoría consagrada, constituyen casi siempre el hilo conductor que si lo sabemos seguir puede conducirnos a una más correcta comprensión, fisiopatológica y patogénica, del trastorno, y por lo tanto ofrecernos nuevos horizontes terapéuticos. Ante las manifestaciones no fácilmente comprensibles de los procesos dudosos, la perplejidad, la actitud de espera de nuevos hechos y la investigación, pueden ser más fecundadas que lo que merecería designarse como inglorioso armisticio de la comprensión y la catatumia, camino por el cual la investigación se detiene o entra en la vía muerta de las interpretaciones subjetivistas.

Hace ya doce años, que en el prólogo de un libro famoso un autor más famoso todavía escribió del "tiroides lo sabíamos ya casi todo" y se refería a los lustros que precedieron la aparición de aquel texto.

Hemos tenido que pensar que no era tanto lo que sabíamos para ponernos en camino de saber más.

Lo que ha ocurrido es que durante muchos años para todos y aun hoy para los no informados, o aquellos cuyo pensamiento no evoluciona paralelamente a la progresión de las adquisiciones científicas, la hipotiroidia y la hipertiroidia constituían respectivamente, el hecho primario esencial y único al cual había que referir para su explicación todas y cada una de las manifestaciones que caracterizan los estados de hipo e hiperfunción tiroidea.

Ha sido necesario que aprendiéramos a conocer las influencias de la hipófisis y del diencéfalo sobre la función del tiroides para que pudiéramos plantear bajo una nueva luz toda la endocrinología tiroidea. Contribuir a la demostración de como todo esto ha empezado a trascender en medicina y aun en cirugía es el objetivo de este estudio.

II.—*Desarrollo histórico del problema*

En 1851 Niepce llamó la atención sobre que en el hombre o en los animales en que existían grandes boccos también la hipófisis estaba hipertrofiada. En 1889 Rogowitsch ratificó experimentalmente esta observación al hallar cambios anatómicos en la hipófisis de perros y conejos después de la extirpación del tiroides. Dspués de estos primeros autores, verdaderos precursores, fueron muchos los que ya en época más reciente dedicaron su atención al tema de las relaciones hipofisotiroideas. En el año 1928 Bauer llama la atención sobre la frecuencia del M. B. aumentado en la acromegalia. En el mismo año Talbot da cuenta que la cifra metabólica oscila entre + 22 y + 33% en el hiperpituitarismo eosinófilo. Laffitte y May, también en 1928,

hacen notar las relaciones hipofisotiroideas, en la acromegalía, desde el punto de vista anatómico. Dos años después, en 1930, Falta realiza su aportación al mismo tema y señala como síntomas de hiperfunción tiroidea, frecuentes en la acromegalía, la taquicardia, el temblor, las elevaciones térmicas transitorias, las palpitaciones, etc. La observación clínica número 29 del libro de Falta es particularmente ejemplar. Bram en 1936 aporta varias observaciones de coexistencia de acromegalía e hipertiroidismo. Atkinson realiza un estudio exhaustivo en 1.319 casos comunicados de acromegalía, y evidencia una elevada incidencia de alteraciones de la glándula tiroidea, que nosotros resumiremos diciendo que de 141 casos en que se realizó un estudio anatómico del tiroides sólo en 23 se pudo decir que era normal. En el 84% de los casos había por tanto alteraciones tiroideas.

Si ahora estudiásemos el asunto desde el punto de vista del hipopituitarismo podríamos citar a Cushing, que había señalado el metabolismo basal subnormal de los hipo-hipofisarios, dato que Foster y Smith ratificaron objetivando un descenso del 35% subsiguiente a la hipofisectomía.

Graubner demostró después de una revisión de 37 casos de enfermedad de Simmonds que en todos y cada uno de ellos, el tiroides era pequeño, atrofiado y con frecuencia cirrótico.

El paralelismo entre las observaciones clínicas, las verificaciones necrópsicas, y los resultados experimentales es absoluto y la significación unívoca.

Merece citarse, desde el punto de vista histológico un documentado y reciente estudio de Kraus, basado en amplia revisión de la literatura y en aportaciones personales. Kraus afirma que el hipotiroidismo determina constantemente una reacción hiperplásica pituitaria. Este hecho se cumple en el hipotiroidismo experimental, en la tireoplásia congénita humana, en el mixema infantil y en las distintas formas clínicas del hipotiroidismo del adulto.

Wegelin realiza investigaciones concordantes a las de Kraus. Brauchli, de Berna, es el autor quizás de más experiencia en cuanto a los estudios hipofisarios en enfermos afectos de bocio endémico, y sus investigaciones ratifican las de los autores anteriormente citados.

Entre nosotros Sánchez Calvo alude a los efectos hipofisarios de la tiroidectomía.

Después de cuanto llevamos dicho podemos concluir que el problema de las relaciones hipofisotiroideas atravesó una fase de hallazgos empíricos, una fase de observaciones clínicas y verificaciones necrópsicas y una fase de estudios histológicos. De todo ello puede hoy

resumirse considerándolo como legítimamente adquirido lo siguiente.

1º Coexistencia clínica de acromegalia e hipertiroidismo en una proporción de casos altamente significativa.

2º Coexistencia clínica de hipoactividad tiroidea con el hipopituitarismo de la enfermedad de Simmonds (forma mixedematoso de Schermann de la caquexia hipofisaria).

3º Existencia de alteraciones anatómicas en el tiroides de los acromegálicos y los hipopituitarios.

4º Relaciones histofuncionales entre la pituitaria y el tiroides que fueron descubiertas a fines del siglo pasado.

Es evidente que aún podríamos añadir otros hechos tales como la frecuencia de la alteración tiroidea en el síndrome de Cushing, frecuencia de componente hipotiroideo en el síndrome de Froelich auténtico, coexistencia clínica del adenoma cromofobo y de la hipotiroidia.

En síntesis las dos conclusiones fundamentales serían una clínica y otra fisiopatológica. En efecto desde el punto de vista clínico, se señala de un modo ostensible la confluencia de la patología hipofisaria y la tiroidea y en el aspecto fisiopatológico empezaba a ser legítima la inducción de que la glándula tiroidea estaba regulada funcionalmente por la hipófisis y que el trastorno de esta regulación hipofisaria era inherente a su fisiopatología.

III.—*Hormona tirotropa*

La consecuencia lógica de todo esto fue el descubrimiento de una hormona hipofisaria tirotropa.

En efecto la fecha crucial en la historia de lo que después había de denominarse hormona tirotropa fue 1929, cuando aparecieron los trabajos de Max Aron, de Estrasburgo, y Leo Loeb. El primero de estos autores denunció una acción específica de la hipófisis sobre la glándula tiroidea, sugiriendo que el control de la actividad tiroidea estaba asegurado por un principio hormonal hipofisario, que llamó Tiroestimulina. Loeb con extractos pituitarios, determinó también una hipertrofia de la glándula tiroidea y un aspecto histológico superponible al que se presenta en la enfermedad de Basedow. Despues de Aron y Loeb multiplicidad de investigadores realizaron nuevas aportaciones, siendo especialmente digna de mención la de Collip, que logró separar de los preparados hipofisarios el factor tirotropo, aislando del factor del crecimiento, del cetogénico y del gonadotrópico. Despues de estos trabajos la hormona o factor tirotrópico, tirotrófico o tiroestimulina, ha sido obtenida en estado puro por los siguen-

tes autores: Fevold y colaboradores, Junkmann y Schoeller, Jensen y Tolksdorf, Bosnes y Wite, Fraenkel, Conrat, Ciereszko y White.

El preparado Ciereszko y White es tan activo que es suficiente una gamma para determinar una respuesta histológica del tiroides del pollo.

Se han establecido los siguiente métodos de *dosificación biológica de la hormona tirotropa*.

Método de Collip mide la acción de los extractos sobre el metabolismo basal de la rata hipofisectomizada.

Método de Rowlands y Parkes. Utiliza el aumento de peso del tiroides del cobaya standard (200 grs. de peso) tratado durante seis días (tomando como patrones cubayas tratados con un producto de actividad conocida).

Los métodos de Junkmann y Schoeller, Aron, Laquer son métodos histológicos que se basan en el grado de hiperplasia tiroidea obtenida.

El método de Mac Cullach dosifica el yodo tiroideo.

Apenas es necesario decir que los métodos de dosificación biológica de la hormona o factor tirotropo son pruebas concluyentes de su existencia, pues no parece probable que se pueda dosificar algo que esté desprovisto de realidad.

Finalmente podemos decir que la hormona tirotropa ha sufrido ya el bautismo del yodo radioactivo, elemento que por vía técnica, lleva camino de conducirnos a progresos que hace mucho tiempo deberían, por lo menos, estar planteados, en el terreno conceptual.

IV.—*Legitimación de la hormona tirotropa*

Hablamos con propiedad cuando decimos "*hormona tirotropa*"?

El concepto actual de hormona es el que Koller dio en 1937: "Las hormonas son substancias orgánicas producidas por el organismo para su propio uso y que cumplen en él una función reguladora específica".

Las hormonas estarían caractreizadas por las siguientes cualidades:

- a) Son activas aun cuando existan en pequeña cuantía.
- b) Son transportadas por vía humorar.
- c) Su actividad no está limitada a la especie que las produce.

Acaso no cumple todos estos requisitos la substancia primero llamada tiroestimulina por Aron y hoy hormona tirotropa por todos?

¿No es una sustancia orgánica que el organismo produce para su propio uso, y no cumple en él una función reguladora específica, sobre la función tiroidea, según toda evidencia, aun cuando muchos clínicos aún sean escépticos? Acaso no se ha demostrado ser activísima aun a

dosis que se miden en gammas? Es necesario insistir en que se ha demostrado que es transportada por vía humoraral y que tiene actividad sobre distintas especies? Precisamente en estos hechos se fundamentan los métodos de determinación.

A las condiciones exigidas por Koller aún podríamos añadir nosotros una más, dado que se trata de un factor hipofisario: que cumpla la ley de Mosinger, la ley del equilibrio que debe existir normalmente entre el estímulo hipofisario y el efecto hormonal periférico obtenido, y que se expresa por el equilibrio recíproco entre la estimulina hipofisaria y la hormona de la glándula periférica estimulada.

Concretamente y refiriéndonos a nuestro caso particular debería existir un equilibrio tireotrópico-tiroxínico.

Sabemos que en virtud de este equilibrio cuando se suprime o declina la actividad de la glándula periférica, se produce la hiperactividad de la estimulación central. El caso prototípico es la prolanuria de la fase 3^a del esquema de Zondek del climaterio, después de la deprivación foliculínica.

Pues bien, las investigaciones de Loeser (1934) Emerson y Cuting (1938) en el perro y de Cope en el conejo, demuestran que después de la tiroidectomía total aparecen grandes cantidades de tiroestimulina en la sangre y orina. A la inversa Bastenie en 1939 demostró que la opoterapia tiroidea hace desaparecer la acción tiroestimulante de la orina de los mixedematosos.

La desaparición de la tiroestimulina con motivo de la administración de tiroides es una de las características fundamentales de la fisiología tirohipofisaria que ha tenido ya fructíferas repercusiones clínicas.

Los trabajos de Hohlweg y Junkmann (1933), de Kuehinsky (1933), de Membrives (1938), demuestran que la hipófisis del animal tratado con preparados tiroides tiene un poder éxcito-secretor del tiroides muy inferior al de la hipófisis del animal normal.

Todos estos hechos demuestran que la ley de equilibrio del Mosinger se cumple entre la hormona de la glándula central y la periférica, es decir, entre hipófisis (hormona tireotrópica) y Tiroides (tiroxina). A todas luces el favor tirotrópico merece ser considerado como una hormona y entrará en el grupo de las estimulinas hipofisarias al lado de las gonadotropinas, hormona carticotropa, etc.

V.—Acciones de la hormona tirotropa

Es imprescindible para nuestro objeto recordar las acciones de la hormona tirotropa dando cuenta de las últimamente descubiertas empleando preparados purificados. Las dividiremos en dos grupos.

a) Acciones de la Hormona tirotropa expresadas por vía tiroidea.
b) Acciones evidenciadas experimentalmente en el animal tiroidectomizado.

A) Acciones sobre tiroides y expresadas por vía tiroidea:

- a) Disminuye el contenido en coloide del tiroides.
- b) Reduce el contenido en todo el tiroides.
- c) Produce hipertrofia e hiperplasia del tiroides.
- d) Aumenta la iodemia (y podemos inferir que la tiroxinemia).
- e) Aumenta el Metabolismo Basal.
- f) Aumenta la ioduria.
- g) Provoca la depleción glucogénica del hígado.
- h) Aumenta los cuerpos cetónicos.
- i) Aumenta la excreción de calcio.
- j) Aumenta el rendimiento cardíaco.

Acciones que pueden evidenciarse en el animal tiroidectomizado.

a) Tiene una acción evidente sobre el sistema nervioso y el psiquismo en el sentido de la excitación.

b) Actúa sobre el metabolismo hídrico, provocando retención acuosa (Pulson y Smelzer) lo que ha conducido a Sylla a utilizarla con éxito en la diabetes insípida.

c) Provoca trastornos en el metabolismo de las grasas (Dobyns) deplecionando los depósitos.

d) Interviene en el Metabolismo muscular. Provoca miastenia. Degeneración de tejido muscular cardíaco y de los músculos del esqueleto.

e) Mata el animal de experimentación, cuando ha sido utilizado a dosis tóxicas, con síntomas análogos a los observados en la crisis tirotóxica.

(De modo semejante según informa Mahaux en algún caso desgraciado en que fue empleada en sujetos basédonianos les provocó la muerte en estado de crisis aguda).

f) Hace descender la colesterinemia.

Respecto a las acciones sobre el sistema muscular, después de detenidos estudios Brow y Dobyns resume: es absolutamente posible que exista alguna relación entre la miastenia producida experimentalmente en los animales y la miastenia del bocio exoftálmico. Recuerda que Plummer y Wilder encuentran una correlación positiva entre la pérdida de grasas del cuadriceps y el grado de exoftalmos en el Basedow.

Pensamos nosotros que existe una considerable desproporción entre el avance de la experimentación y la fisiopatología endocrina por

un lado y la clínica por otro. Esto parece particularmente cierto en el terreno que nos ocupa. El avance inmenso que para la endocrinología tiroidea ha sido el descubrimiento de la hormona tirotropa, ha alcanzado hasta ahora muy escasa repercusión, en cuanto a nuestras concepciones sobre la clínica de los enfermos tiroideos. Apenas si ha servido para hacernos comprender la hiperplasia tiroidea determinada por los tioderivados. También ha aclarado, en el sentir de algunos autores, el problema, desde hace mucho tiempo planteado, del exoftalmos. Pero no todos están conformes en las nuevas concepciones sobre la protopsis. El problema de la crisis tirotóxica ha sido considerado de nuevo por algunos autores a la luz de las nuevas adquisiciones, en este campo son notables las publicaciones de Mahaux. No debe sin embargo considerarse que la cuestión está totalmente resuelta. En todo caso si creemos que todas las incógnitas que la endocrinología tenía, luengo ha planteadas, deben ser revisadas, replanteadas sobre la base de que de ahora en adelante ya no es correcto considerar los problemas del tiroides con criterios de patología de órgano, de patología de una sola glándula. El descubrimiento de la hormona tirotropa debe tener como consecuencia que consideremos la función tiroidea ligada a la función hipofisaria. Si no hay una fisiología ni una fisiopatología tiroidea aislada, sino que se trata en realidad de fisiología y fisiopatología hipofisiotiroidea, también debemos admitir una conexión semejante para la clínica. No debemos admitir una clínica de las enfermedades del tiroides, sino en cuanto se trata en realidad de una clínica de la sinergia funcional hipofiso-tiroidea.

Y es a la luz de los nuevos conocimientos y orientaciones que debemos volver a pensar sobre una serie de problemas tales como los ya aludidos, exoftalmos, crisis tirotóxicas y además muchos otros tales como la falta de concordancia entre los estados de hipertiroidismo humano y la intoxición tiroxímica experimental y otros problemas de tan alto interés como el origen fulminante de la enfermedad de Basedow, las hipertiroidizaciones de bocios antes no hiperfuncionales, el oscuro capítulo de los distiroidismos, temas todos ellos que son objeto de nuestra atención.

Desde ahora queremos decir que cuando nos refiramos a hipertiroidia o hipotiroidia aludimos respectivamente a los estados, (con su expresión anatomofuncional típica y bien conocida) de hipo e hiperfunción tiroidea, pero en el sentido estricto de la alusión de la glándula tiroidea. El concepto de hipertiroidismo es mucho más amplio en tanto que abarca todo aquello que desborda más allá de la mera actitud funcional (con su correspondiente estado anatómico) de la glándula.

VI.—*Falta de concordancia entre los estados clínicos de hipertiroidismo y la intoxicación tiroxínica experimental*

Es bien sabido que el estado de hipertiroidismo no es totalmente reproducible de modo experimental. Una cosa es, en efecto, el hipertiroidismo humano y otra distinta, desemejante, la intoxicación tiroxínica del animal de experimentación, sea cual fuiese la forma como se obtuvo. De ello podemos inferir que aun cuando la *hipertiroidia* como reconocen la mayoría de los autores, refiriéndose a la hiperfunción tiroidea en sentido estricto ocupa un lugar central e indeclinable en los "estados clínicos de hipertiroidismo", ambos conceptos no son superponibles puesto que cuando logramos simular la hiperfunción tiroidea o sea la *hipertiroidia*, no obtenemos nada que se identifique con el estado de hipertiroidismo.

Hay algo más en el hipertiroidismo que rebasa a la *hipertiroidia* y en este algo más, que hace fracasar las concepciones demasiado simplistas de Moebius y Kocher, el exoftalmos no determinable por la tiroxina y sí por la hormona tirotrópica, ocupa un lugar de preferencia.

De la pléyade de experiencias realizadas con tiroestimulina creamos que puede ya deducirse, y así nos atrevemos a afirmarlo, que el estado determinado con esta hormona en el animal es más parecido al hipertiroidismo clínico que el provocado por la tiroxina. Existen tres hechos fundamentales en la enfermedad de Basedow que ocupan los primeros lugares entre los más característicos: a) una especial imagen histológica de la glándula tiroidea que se corresponde con un estadio bioquímico no menos típico, b) el balance negativo del iodo del organismo basedowiano, c) el exoftalmos. Acaso no es elocuente, y honda mente significativo, que estos tres hechos que la tiroxina es incapaz de producir, sean rasgos esenciales de la acción tirotrópica?

Mientras que cuando damos tiroxina (o inyectamos tejido tiroideo) lo único que provocamos es una intoxicación del animal y el tiroides en lugar de ser estimulado es inhibido, al administrar hormona tirotrópica determinamos una real y auténtica estimulación glandular acercándonos, en nuestro intento de remediar los fenómenos naturales, mucho más a como realmente se producen en el experimento no provocado que es la vida.

No se nos objete con el argumento de la caducidad del efecto obtenido, pues es este otro problema ligado al desencadenamiento de acciones antigénicas determinadas por las impurezas de los preparados de que se dispone, y que nada tiene que ver con el sentido y la esencia de los fenómenos de que aquí tratamos.

VII.—*Origen fulminante de la enfermedad de Basedow*

Es un hecho de observación frecuente el desencadenamiento agudo de la enfermedad de Basedow a partir de una experiencia emocional intensa. Este hecho ya fue recogido en las primeras descripciones de la enfermedad, pues Parry lo hace constar en su primera observación clínica en 1825, y Basedow en su tercera historia, en 1840. Posteriormente la etiología psíquica del Basedow ha sido admitida por la mayoría de los autores (Bram, Marañón, Bauer, Pende, Falta, Zondek y Bergmann, Crile, Jores, Stern, Stajano, Alajouanine, Risak, Pribam, Rahn, Moskowitz, Conrad, etc.,) si bien se ha profundizado muy poco sobre este problema al que nosotros hechos dedicado nuestra atención colaborando con Gurria en dos trabajos.

La cuestión que sin abuso de lenguaje creemos puede definirse como problema de la psicogénesis del hipertiroidismo no podrá nunca ser explicado a partir de los conceptos de hipo e hipertiroidia.

Si consideramos al tiroides con el criterio estrecho glándula autónoma inmersa en la esfera metabólica del sérum no podremos nunca poner en conexión un factor etiológico, en modo alguno específico ni obligado, el trauma-psíquico, con el estado de hiperfuncional de la glándula.

Cuando como en un caso que observamos en el Servicio del Profesor Marañón en Madrid en conexión con la noche de bodas se desencadenó, en un hombre, una enfermedad de Basedow fulminante e intensísima apenas si podemos hacer otra cosa, si no superamos las ideas de la patología de órgano, que quedarnos perplejos. Cómo ligamos el factor etiológico emocional, de un valor tan relativo e inespecífico con el desencadenamiento brusco de la hiperactividad glandular?

Esta cuestión ha sido también objeto de nuestro estudio sobre la base de una revisión y estudio analítico de las observaciones de enfermos hipertiroides realizadas en el Dispensario.

Lo que ahora nos interesa hacer constar es que hay una inmensa laguna en nuestros conocimientos sobre este problema, laguna que se extiende entre dos lejanos puntos de referencia que es preciso poner en conexión. Entre una etiología, la psíquica desprovista de un valor absoluto y la modificación de la función tiroidea, hay un inmenso vacío. Falta, como tantas veces en medicina auncuando a veces no nos demos cuenta de ello, entre la etiología y la anatomía patológica que ya conocemos, toda la patogenia y toda la fisiopatología que ignoramos.

Desde luego el hecho de que se niegue la inervación secretora al

tiroides (1) no contribuye a aclarar el misterio. Si el estímulo no llega por vía nerviosa por dónde llega?

Hoy sabemos, afortunadamente, que la aludida imagen de hiperactividad funcional tiroidea, que puede ser la respuesta de varias etiologías, y entre ellas a la psíquica a que estamos aludiendo, corresponde exactamente a la imagen típica que provoca la hormona tirotropa.

Según toda verosimilitud la vivencia emocionante producida por el trauma psíquico ha determinado por vía diencefálica una descarga de hormona tirotropa hipofisaria. Segal Binswanger y Strouse han medido el M. B. después de sugerir emociones (la vivencia de una intervención quirúrgica inminente) mostrando una elevación metabólica (más acentuada en los sujetos que ya eran hipertiroideos) Witerhorn, Lundholm, Gardner han evidenciado una elevación del M. B. (22% en un promedio) en sujetos a los que se les inducía estando sometidos a sugestión hipnótica una vivencia de ansiedad. Resultados paralelos han sido obtenidos por Ziegler y Levine recordándoles penosas experiencias de guerra a ex-soldados psiconeuróticos.

Realmente todos estos casos, que corresponden ello es obvio a una auténtica experimentación humana reproducen los mismos fenómenos que sin duda se ponen en marcha cuando de modo espontáneo por trauma psíquico *surge una reacción hipertiroides que transformada en estado da lugar a la constitución de un hipertiroidismo*.

Si todos aquellos que tenemos experiencia de enfermos hipertiroideos conocemos numerosos casos de desarrollo de una enfermedad de Basedow completa en pocos días o aún en horas como en el caso aludido del Servicio del Profesor Marañón, ha sido Sunder Plassmann el único autor, que nosotros sepamos, que ha tenido el raro privilegio de ver desarrollarse bajo sus ojos en el plazo de minutos un cuadro basedowiano típico: una mujer en la cual la exploración anterior no había indicado ningún signo de hipertiroidismo estaba en el hospital convaleciente de una neumonía, cuando la paciente del lecho inmediato al suyo se suicidó precipitándose por la ventana. Pocos minutos después, cuando el autor penetró en la sala, la paciente estaba muy excitada, daba cuenta del acontecimiento cubierta de sudor e instantáneamente emocionada; agudamente desarrolló, exoftalmos, taquicardia, temblor y bocio (?). Así se instauró un típico bocio exoftálmico.

(1) Nosotros somos sin embargo escépticos respecto de ciertos trabajos modernos que pretenden que la regulación tiroidea es exclusivamente humorial (hormona tirotropa, tiroxina y yodo circulante, otras hormonas, etc.) creemos que también es muy verosímil la regulación nerviosa.

El doctor Valls Rovira nos contó que pudo objetivar una acusada elevación metabólica en un sujeto inmediatamente después de presenciar éste una desgracia en la que perdió la vida un compañero suyo. Todos estos hechos pueden ser bien comprendidos si nos apoyamos en nuestros conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos, que el clínico tantas veces olvida o desprecia cuando está ante el enfermo. En los trastornos del ciclo estral determinados por vivencias, se imputa, en ciertos casos, la responsabilidad a descargas de hormona gonadotrópicas. El fenómeno en su esencia sería semejante, sin duda porque las relaciones hipogonadales e hipofiso-tiroideas están cortadas por el mismo patrón biológico.

El electroshock y antes de su empleo la excitación eléctrica del cortex cerebral se han mostrado capaces de aumentar en el líquido céfalo-raquídeo el nivel de hormonas hipofisarias.

Cahane y Tatiana Cahane realizan en 1938 investigaciones que les llevaron a hablar de reflejos córtico-diencéfalo-hipofiso-tiroideos. Estos autores han observado cambios en el tamaño del tiroides determinados en el animal de experimentación por el cambio de la temperatura. El frío determinaría descenso y el calor aumento del tamaño de la glándula.

La orina de los conejos sometidos al frío tenía el poder de estimular el desarrollo del tiroides del cobaya (*es decir tenía una acción tirotrópica*). Consideran que el calor y el frío actuarían a través del cortex cerebral sobre los centros infundibulares y éstos a su vez influirían sobre la hipófisis que goberaría el Tiroides. Por todo ello hablan de reflejos córtico-diencéfalo-hipofisitorideos. Estos trabajos no son únicos, y aun sin ellos la existencia de una sinergia funcional hipofiso-tiroidea, parecería indudable.

Si recordamos los reflejos opto-sexuales y optopigmentarios y el mecanismo neuro-hipofiso-ovárico de la ovulación de la coneja comprenderemos que nada tienen de excepcional los hechos a que hemos aludido.

La conexión córtico-diencéfalo-hipofiso-tiroidea llena el vacío que existía entre el factor etiológico psicógeno y digámoslo una vez más la hipertiroidia.

VIII.—*Hipertiroidizaciones de bocios antes no hiperfuncionales*

Este problema tiene un aspecto metabólico que no nos corresponde ahora exponer. Todos aquellos que hayan visto evolucionar enfermos tiroideos han podido observar el fenómeno del cambio de signo en la

actividad de la glándula. No es ninguna rareza que en un momento dado un bocio hasta entonces hipofuncional se hipertiroidice, se basedowifique como suele decirse, y lo que hasta entonces fue un problema de estética exclusivamente (que a veces incluso se atenua por la reducción del bocio) se transforma en un problema de desarmonía funcional. Estamos, en los casos de bocios basedowificados, ante un Basedow que ha evolucionado de modo inverso al habitual, más adelante volveremos sobre este concepto.

La hipertiroidización de bocios antes no hiperfuncionales ha sido observada con relativa frecuencia con el empleo del iodo en la profilaxis del Bocio en las zonas bociogénas.

Nosotros podemos decir que aproximadamente el 7% de todas nuestras observaciones de hipertiroidismo correspondían a tales casos. Este 7% es probablemente inferior a la realidad, si se tiene en cuenta que no todos los enfermos se observan bien a sí mismos y que ante éstos la anamnesis más entusiasta puede fallar. Además sólo cuando el cambio de tono funcional de la glándula se hizo evidente de modo rápido, como en el Basedow de desencadenamiento agudo, admitimos sin reservas el concepto de hipertiroidización. Pues bien, y esto es lo que nos interesa ahora, como explicaremos desde un punto de vista etiopatológico y fisiopatológico el fenómeno que estamos estudiando.

En primer lugar es necesario examinar el antecedente etiológico de tales hipertiroidizaciones. Nosotros hemos encontrado las siguientes: la infección, el cambio de ambiente geográfico, el trauma psíquico, o la situación traumatizante, el foco séptico, la intervención quirúrgica. Casi no es necesario decir que estos factores etiológicos estaban con mucha frecuencia imbrincados.

Podríamos esquematizar así un caso que resultaría prototípico: mujer joven procedente de zona bociogena donde ha estado sometida a déficit iódico, es portadora de un bocio que se inició en su pubertad. Al vivir en ambiente marítimo el trastorno metabólico, la carencia iódica, se corrige y más tarde por la incidencia de cualquiera de los factores etiológicos que hemos señalado, por vivencias depresivas, por infección u otra contingencia de su vida de las que tienen carácter "hipertiroidizante" se basedowifica.

De todas las explicaciones que se intenten para hacer comprensibles estos hechos, la mejor, sino la única buena, es atribuir tales cambios de la actividad funcional y paralelamente de la estructura tiroidea al agente que sabemos que es capaz de producirlos, por así decirlo específicamente: a la hormona tirotropa. Las circunstancias en

que se producen tales hipertiroidizaciones son aquellas en las que existe evidencia o al menos máxima verosimilitud de que se produce una descarga de hormona tirotrópica.

La hormona tirotropa es además capaz de transformar, como ya hemos dicho en típicamente basedowiana la estructura de la glándula empezando por barrer hacia el medio hemático el coloide tiroidéo. Cuando, y esto puede no ser muy frecuente, pero tampoco no es raro, el intento de basedowificación se produce en un momento en que por así decirlo es metabólicamente imposible la producción de un estado de hipertiroidismo o más concretamente, de hipertiroidia, (por falta de iodo) entonces lo que se determina, volveremos más adelante sobre este punto, es un síndrome disociado. Un bocio que por déficit iódico no ha podido ser transformado en hiperfuncional, que no produce y no libera exceso de hormona tiroidea que cursa con un metabolismo basal normal o descendido coexistente con exoftalmos, temblor y otros signos que solemos ver en un auténtico Basedow.

IX.—*Distiroidismo*

Distiroidismo.—El concepto de distiroidismo ha sido entendido en el sentido de secreción tiroidea "viciada", es decir anómala en cuanto a su composición química, y como tal fue preconizado por Gautier de Chabrol y luego por Klose, de Quervain, Pende, Plummer, Janey, Gerini, etc. Ha sido utilizado para explicar los llamados "Síndromes disociados", en los que existen coetáneamente manifestaciones atribuidas a la hipo y a la hiperactividad de la glándula tiroidea. Estos estados fueron reconocidos por los autores citados, y entre otros muchos también por Lucien Parisot y Richard que afirmaban que en el 30% de los casos de Bocio exoftálmico había asociación de Basedow y Mixedema. Straus y Binswanger en 1927 aportaron 32 observaciones en este sentido. Que estos conceptos no pertenecen al pasado y el problema sigue planteado, lo demuestra que Marañón en una conferencia pronunciada en el I. N. M. el 16 de enero de 1947 insistió sobre la asociación Basedow con exoftalmos y trofoedema de las piernas que según él serían manifestaciones mixedenatosas. También el concepto de disociación es admitido por Loewenberg en su tratado de 1941. Y por Sainton Simonnet y Brohua en el suyo de 1942. Estos autores se refieren especialmente a la disociación de síntomas provocados por la intervención quirúrgica.

Pores niega la hipótesis del distiroidismo pero a la vez reconoce que no todos los síntomas del Basedow pueden explicarse por el hiper-

tiroidismo (1), y no colma el vacío que se constituye entre estas dos manifestaciones por lo demás muy justas.

Otros autores, Hoffman y Hamblen (1944-1945) en sus respectivos tratados no se refieren al problema. Langerson (1944) más que abordar el problema, parece negar su existencia, al afirmar que las observaciones invocadas en apoyo a la asociación Basedow-mixedema merecen ser revisadas 'como la de Babinski dice, en la que existía Basedow y lipodistrofia y no Basedow y mixedema', posición que es la peor de todas, dado que en lugar de intentar resolver el problema lo niega y salvo posibles excepciones los hechos han sido observados y son indudables.

Harx reconoce que en el esquema de Kocher no todos los síntomas son opuestos, sino que algunos dependen de *procesos de regulación enteramente distintos*. Menciona que el *exoftalmos puede desarrollarse impetuosamente "a pesar" de un cambio repentino del Basedow en mixedema*. Realmente cualquier autor con quietudes fisiopatológicas ha tenido que entrar en conflicto con la idea simplista de Moebius y todo clínico observador ha tenido también que rechazar el esquematismo de Kocher.

Así han surgido los conceptos e ideas a que hemos aludido y que merecen una total revisión. Esta revisión debe extenderse a ciertas figuras clínicas que se han ido constituyendo tales como el "hipertiroidismo sin síntomas habituales de Dautrebande", "la inestabilidad tiroidea de Levy Rotschild", el "Síndrome parabasedowiano", de Labbe, „el Basedowoide de Stern", el "tiroidismo en potencia" de Escudero; el "Hipertiroidismo sin hipermetabolismo"; la "neurosis basedowoide" de Marañón, etc.

Creemos que todos estos cuadros tienen una realidad clínica evidente, pero merecen una revisión y una unificación desde el punto de vista fisiopatológico. Es necesario hacer una crítica de los conceptos que han pretendido explicarlos y replantear el problema a la luz de nuestros conocimientos actuales.

El concepto de secreción tiroidea viciada se puede impugnar sobre la base de que los síntomas que aparecen en los síndromes disociados

(1) Esta afirmación de que "no pueden explicar por el hipertiroidismo" la entendemos nosotros, considerando que ese, es su sentido, en el concepto de que la hipertiroidia, en el sentido estricto de exceso de actividad tiroidea no los puede aclarar. Es por consideraciones de este tipo que afirmamos que en los estados clínicos de hipertiroidismo hay muchas manifestaciones cuyo origen hay que buscar en otra cosa que en la hipertiroidia, es decir, en la mera hiperactividad de la glándula tiroideas.

no son síntomas ni nuevos ni diferentes de los considerados como dependientes del exceso de función tiroidea: son los mismos, es decir, que *la secreción tiroidea viciada tendría el raro e inadmisible privilegio de comportarse sobre ciertos sistemas orgánicos como hipertiroidizante y sobre otros como hipotiroïdizante*. El segundo argumento que nosotros opondríamos al concepto de la distiroïdia, que pretende explicar los síndromes tiroideos disociados es el siguiente: *el prototípo de los síndromes tiroideos disociados es el subsiguiente a la tiroidectomía y tiene lugar por lo tanto en casos (podríamos hablar de experimentación clínica) que no hay tiroides, es decir, después de la extirpación de la glándula. En estos casos es realmente difícil atribuir los hechos a la secreción viciada de una glándula que ha sido excluida de la economía*.

¿En qué condiciones se presentan los síndromes disociados? Estos estados han sido estudiados por muchos autores pero quizás por Bram mejor que por ninguno. En síntesis los distiroïdismos siguen las circunstancias de su presentación, podrían agruparse de la siguiente forma:

- a) En Basedowianos no tratados.
- b) En Basedowianos con tiroides agotado.
- c) Despues de la exclusión funcional del tiroides. (Radioterapia intensa, cirugía).
- d) Recidivas post-operatorias de los enfermos de Basedow.

A) *Disociaciones en pacientes aún no tratados*.—Dado que este cuadro con frecuencia ulteriormente se completa, más que disociaciones hay retraso en la aparición de parte de la sintomatología. Los síndromes más tardíos son los metabólicos; al principio predomina el exoftalmo, las manifestaciones funcionales y las psíquicas. Sólo más tarde aparece el Bocio y el M. B. aumentado. En síntesis al iniciarse el trastorno falta la hipertiroidia.

B) Disociación determinada por el agotamiento funcional del tiroides. Sería opuesto al anterior, en cuanto a la secuencia cronológica, pero idéntico, en sus manifestaciones clínicas, una vez constituido. Agotamiento de tiroides quiere decir desde un punto de vista funcional, y metabólico, balance negativo del iodo, llevado al extremo. Así nos explicamos que en un momento dado el M. B. descienda, se sitúe entre 0 y -30% mientras que el exoftalmo, la hipermetrotípia y el insomnio persisten o se acentúan. En resumen en un momento dado la hipertiroidia en el sentido estricto que nosotros le damos, desaparece. El hallazgo anatómico en estos casos es un tiroides atrófico.

C) Los síndromes disociados subsiguientes a la exclusión del

tiroides tendrían la misma esencia fisiopatológica que los anteriores, pues tiene un valor semejante para el organismo que el tiroides esté agotado o excluido, pero la intensidad del trastorno que se produce puede en estos casos ser tan grande que peligre la vida del enfermo. Como en los casos anteriores la disociación está determinada desde el punto de vista clínico por la no participación en el cuadro basedowiano de la hipertiroidia, más concretamente del hipermetabolismo.

D) Finalmente, cuando, tiempo después de una Tiroidectomía recidiva el síndrome (si aquélla fue amplia), puede ocurrir que se presente con un M. B. normal o que aparezca de modo modificado, consistente en coincidencia con hipotiroidismos o mixedema. La recidiva es pues disociada, es incompleta, sin hipertiroidia.

Todos estos fenómenos son banales y han sido observados ya que no interpretados por la casi totalidad de autores. Es imprescindible recordarlos.

Bram ha observado muy bien estos hechos pero en cuanto a un intento de explicación de los mismos se limita casi exclusivamente a las disociaciones determinadas quirúrgicamente y las interpreta con una opinión que no merece el nombre de teoría. *La del residuo persistente de la enfermedad de Graves.*

¿Cómo puede aplicarse el concepto del residuo para explicar los casos de hipertiroidismo que ya nacen disociados? ¿O un grupo de síntomas que se intensifican después de emplear medidas terapéuticas que se han demostrado capaces de curar la enfermedad? El carácter variable e inestable de estos síntomas no nos permite considerarlos como dependientes de una causa cuyo origen pertenece ya a la historia patológica del sér, es decir, no podemos considerarlos como "secuelas", sino como algo que obedece a una causa actual, y según toda verosimilitud de carácter funcional.

Bram va aún más allá y admite que los síntomas de la enfermedad de Basedow pueden existir en ausencia de hiperfunción Tiroidea y que tal hiperfunción no es obligada para el diagnóstico de la enfermedad.

Si unimos los conceptos a) no es necesario la hiperfunción Tiroidea para diagnosticar la enfermedad de Graves-Basedow y b) en los síndromes disociados lo que existe es un residuo de enfermedad Graves Basedow, el problema puede reducirse al absurdo. Hemos perdido toda base para comprender qué es la enfermedad de Basedow. Nos encontramos en pleno misterio.

Pero como en seguida veremos, superado el absurdo, es posible dar un gran paso hacia adelante, pues aunque Bram carecía entonces

de elementos que le permitieran interpretar correctamente los hechos, los observó como un gran clínico y ello nos permite hoy referirnos a sus observaciones para replantear el problema.

Si admitimos las premisas de Bran, podemos decir lo siguiente:

1º Como objeción a aquella en que sugiere un residuo de enfermedad. Si en los síndromes disociados hay un residuo de enfermedad por qué tal disociación de síntomas? Serían de esperar estados de hipertiroidismo, mínimo, pero no estados de disociación. 2º En el caso de la otra premisa, es decir admitida la enfermedad de Basedow sin hipertiroidismo; entonces de dónde sale el residuo, de qué deriva?

No podemos hablar de residuo de algo desconocido, de algo cuya existencia nunca fue demostrada. Si rectificamos la idea del residuo y decimos: no se trata de residuo de enfermedad, los síndromes disociados constituyen la expresión evidente y cierta de la existencia real de algo que ha pasado desapercibido. Pero de algo que es distinto que no es la hiperfunción tiroidea, que no es (y esto nos hará comprender la necesidad de este concepto sobre el que tanto insistimos) la hipertiroidia porque cuando lo apreciamos mejor es precisamente cuando hemos delimitado ésta.

Bram, experiencia y autoridad máxima en hipertiroidismo, fue conducido a una tremenda paradoja porque hizo entrar en colisión, aun cuando él no lo apreciara así, los hechos que observaba, con las ideas que profesaba empeñándose en lograr un armisticio que estaba desprovisto de lógica. Pero como fue un óptimo observador basta ahora hacer entrar en la explicación de los hechos que él supo ver, un nuevo elemento para que la paradoja se deshaga y todo sea comprendible. Esta es la razón de que nos hayamos detenido en este punto que es fundamental como pronto veremos.

Es preciso antes afirmar que lo que no se puede destruir es el concepto de Hipertiroidia como factor central de toda forma de Hipertiroidismo. 1º Debemos partir de estos dos hechos básicos si queremos comprender bien lo bien observado.

No hay enfermedad de Basedow sin hiperfunción tiroidea. Esto es axiomático.

Segundo: la enfermedad de Basedow no puede ser reducida a la pura y simple hipertiroidia. Esto también parece evidente. Si esto es cierto, ello quiere decir que *en el Basedow existe algo más que la hiperfunción tiroidea* y que es necesario investigar qué es ello.

La investigación del factor no hipertiroido en la enfermedad de Basedow podía realizarse: a) abstrandendo de la sintomatología clínica

del proceso los síntomas que sabemos no son dependientes de la hipertoxicidad Tiroidea. b) Excluyendo funcionalmente el Tiroides (1) c). Valorando todo elemento que desde un punto de vista experimental o clínico sea capaz de reproducir las manifestaciones no tiroideas, no hipertiroidicas del Basedow. d) Introduciendo en clínica un concepto fisiológico, que en ella ha de tener su dimensión fisiopatológica: la idea fundamental y sencilla de que el Tiroides no es una glándula autónoma, sino una glándula infraordinada a la hipófisis, y pensar por tanto, que no hay, como hemos pretendido hasta ahora, y se sigue pretendiendo en los tratados más recientes, una patología tiroidea aislada, cantonal sino lo que existe es una patología hipofiso-tiroidea. Y es la patología hipofisiotiroidea la que ha de explicarnos aquello que la abstracción de una patología Tiroidea no puede. Estos cuatro métodos coinciden; pero la clave está en el último. La historia, la clínica, la fisiología, la fisiopatología, la experimentación y la terapéutica demuestran que en todos los aspectos de lo vital la Hipófisis y el Tiroides son inseparables. (Acaso no están unidos por la ley del equilibrio endocrino de Mosinger?). El Basedow es una enfermedad diencéfalo-hipofiso-tiroidea. Si queremos comprender los estados de disociación de síntomas ya no necesitamos recurrir a la idea del distiroidismo ni del residuo de enfermedad, basta pensar que del mismo modo que existe una patología hipofiso-tiroidea concordante cuando el tono funcional de las dos glándulas tiene el mismo signo, se produce una patología hipofiso-tiroidea discordante, cuando no es así. Por ello en nuestro concepto los síndromes disociados pueden y deben, explicarse por esta sencilla idea que corresponde a una realidad demostrada. Basta que el tiroides se retrase en responder al estímulo hipofisario, que se agote funcionalmente, para que un síndrome basedowiano (hasta entonces patología concordante) se disocie y se haga incompleto (patología discordante). El estudio de estos estados equivale a la práctica del primer método que recomendamos. Y cuando excluimos el Tiroides realizamos el segundo. La Tiroidectomía (a menos que el sujeto haya sido preparado bajo normas que nacen precisamente de los conceptos que estamos exponiendo, dado que son las concepciones patogénicas las que informan las actuaciones médicas mejor orientadas, suprime los síntomas dependientes de la hiperti-

(1) La exclusión funcional del tiroides podemos realizarla a) en el terreno de las investigaciones experimentales; b) en el estudio de los enfermos tiroidectomizados; c) abstrandose desde el punto de vista conceptual las manifestaciones puramente hipertiroidicas en los cuadros clínicos hipertiroides.

roidia, pero puede incidir sobre el equilibrio de Mosinger y al quitar o minusvalorizar el freno hipofisario, provocar un síndrome disociado, cuya expresión máxima sería "la tormenta", mal llamada, 'Tirotóxica'.

Cuando surgen o se intensifican síntomas después de una tiroidectomía, que no son de patogenia tiroidea, o cuando, tiempo después recidiva un síndrome de modo disociado incompleto, en el que faltan el exceso de consumo de oxígeno, los síntomas metabólicos y con ellos el adelgazamiento, entonces, sólo por abuso de lenguaje hablaremos de patología tiroidea, y en lugar de darle una designación negativa como Basedow sin tiroides, Tiroidless Grave's disease de Bram, sería más correcto hablar de hiperpituitarismos tireotrópicos con falta de respuesta tiroidea.

Porque, (y con ello llegamos al tercer método de estudio que proponíamos) los síntomas propios de estos estados no son el residuo de lo inexistente o desconocido como en la paradoja de Bram, sino que son *los que la hormona tirotropa puede provocar*. Esta explicación, plenamente ratificada hoy día, no es acaso mejor que las que han sido ofrecidas hasta ahora? No supera el concepto de distiroidismo que no tiene ningún dato objetivo a su favor? *Creemos que es correcto hacer la siguiente afirmación: es a la luz de la fisiología normal y patológica de las relaciones hipofiso-tiroideas que pueden explicarse sin necesidad de recurrir a conceptos artificiosos o desprovistos de enjundia biológica, todos los trastornos para los que se recurrió a ideas insostenibles que ya deberían haber sido superadas.*

Si hay una sinergia funcional hipofiso-tiroidea de modo semejante a como hay una sinergia funcional hipofiso-gonadal e hipofiso-cortical, y la fisiología endocrina prueba que sí, por qué hemos de admitir el raro privilegio de no tener patología? Por qué tan gran desproporción entre nuestros conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos y la falta de resonancia clínica que han obtenido?

A la luz de estas ideas, las pretendidas disociaciones de síntomas espontáneos en pacientes que se califican de Basedowianos, no constituyen otra cosa que un retraso o una falta de respuesta del tiroides en responder a la estimulación hipofisaria. En el primer caso se trata de retraso, durante una primera fase predomina el exoftalmos, el nerviosismo y una serie de manifestaciones funcionales que hoy sabemos puede determinar la hormona tirotropa. Más tarde el cuadro se completa; aparecen los síntomas metabólicos que faltaron a su inicio y estamos ante un Basedow plenamente desarrollado. La fase primera no es otra cosa que la fase bien observada por Vilaclara y definida

por él como “*fase sin Bocio del Basedow*”. El hecho que subraya Vilacura es el que mejor la define pues señala el aludido retraso tiroideo en incorporarse a la sintomatología. Sobre el dato de la duración mayor o menor de esta fase podremos hacer muchas figuras clínicas pero lo que no podemos hacer es nosología ni inventar patogenia. Queremos decir, para concretar, que el Basedowide de Stern, el síndrome parabasedowiano de Labbe, el hipertiroidismo sin síntomas habituales de Dautrebande, la neurosis Basedowide de Marañón, etc., no son, a nuestro juicio, otra cosa que estados en que el “retraso” tiroideo es permanente, o sea que en estos cuadros el Tiroides no se ha incorporado a la sintomatología pero existe el componente diencéfalo-hipofisotirotrópico del trastorno. Mientras no se constituye la hipertiroidia no son auténticas enfermedades de Basedow.

Otras veces, desde el punto de vista cronológico el fenómeno se desarrolló de modo inverso. Un tiroides que hasta un momento dado ha estado en patología concordante con la hipófisis se disocia, frecuentemente por la acentuación del trastorno metabólico que es el balance negativo del iodo, en el que vive el Basedowiano. Es el caso que Bram estudia bajo el epígrafe ‘enfermos con tiroides agotados’. Entonces desaparecen de la escena patológica los síntomas de hipertiroidia pero persisten y aún se acentúan los síntomas no metabólicos. La exclusión del tiroides ha dado lugar a un desequilibrio dentro del equilibrio patológico. Sobre el equilibrio de Mosinger ha incidido el agotamiento iódico ello ha conducido a un estado de hipotiroxinemia y la disminución de la impregnación tiroxímica actúa provocando la hiperfunción hipofisaria tirotrópica. La esencia del fenómeno es la misma que cuando en la fase 3 del esquema de Zondek del climaterio o después de castración se provoca por desimpregnación foliculínica una reacción pituitárica hipergonadotrópica. Esta interpretación se confirma por el hecho de que las dissociaciones por agotamiento tiroideo eran mucho más frecuentes antes de la introducción del iodo (factor esencial en la tiroxina) en la terapéutica.

X.—*Nueva clasificación de los estados de hipertiroidismo*

Sobre la base de cuanto llevamos dicho proponemos a la crítica una nueva clasificación de los estados tiroideos de sentido hiperfuncional.

La enfermedad de Basedow sería la resultante del hiperpituitarismo tirotrópico más la hipertiroidia. (En el concepto de hiperpituitarismo tirotrópico incluimos el evidente aun cuando hoy por hoy no bien definido componente diencefálico sin duda determinante de aquél).

Cuando existen los mismos componentes diencéfalo-hipofisarios pero coexisten con una función normal del tiroides, con normotiroidía, estamos ante el síndrome de Labbe o la neurosis basedowoides de Marañón.

El síndrome de Labbe o Neurosis de Marañón es fronterizo de los síndromes disociados.

En efecto el tercer grupo sería: trastorno diencefálico e hiperpituitarismo tireotrópico más hipotiroidia (en lugar de hiper o normotiroidía) que es igual a decir síndrome hipófiso-tiroideo disociado.

Qué lugar ocupa entre todo esto la enfermedad de Plummer? La enfermedad de Plummer es la *pura hipertiroidia*, es la patología hiperfuncional primaria del Tiroides, es la patología de órgano. Es el hiperthyroidismo espontáneo sin más. Para la enfermedad de Plummer, el estado de hipertiroidismo e hipertiroidia se confunden con superponibles, cosa que como hemos visto no siempre sucede. Y ello es así porque en el estado de hipertiroidismo que es la enfermedad de Plummer tal como lo hemos definido no hay nada que rebase a la hipertiroidia en el sentido de hiperactividad tiroidea excesiva sin más.

Y los síndromes disociados, se dividen en:

- a) Disociación por retraso en la aparición de la sintomatología tiroidea. Disociación temporal o disociación por crinodiscronia.
- b) Disociación por agotamiento del efector, es decir del Tiroides, o disociación por balance negativo del iodo.
- c) Disociación por efecto medicamentoso del tratamiento, disociación tiroxímico-tireotrópica de los tioderivados, disociación de la radioterápica intensa, disociación del iodo radioactivo.
- d) Disociación quirúrgica, o disociación por supresión del efector.

Pensamos que este sencillo esquema que se ajustaría a la recomendación de Kretschmer: reducir la aparente diversidad y complejidad de los hechos de unos cuantos mecanismos biológicos fácilmente comprensibles a la de Bergmann: en el arte y la ciencia de curar lo verdaderamente importante es la consideración del tema en su conjunto, se ajusta perfectamente a la realidad.

A través del componente diencéfalo-hipofisario que sabemos existe en el Basedow podemos explicar tanto la primera fase de esta enfermedad como los síndromes disociados y las crisis espontáneas o provocada de los basedowianos. El factor cronológico y el factor grado del trastorno nos explican una aparente diversidad que era ficticia y sobre

la cual se fueron edificando ideas equivocadas o síndromes sin base patogénica, ni fisiopatológica. El trastorno que el basedow precede al bocio y al hipermetabolismo es el mismo que el que surge cuando el tiroides se agota. Es igual que aún no haya empezado su hiperactividad o que ésta cese. Y es el mismo trastorno de las llamadas basedowianos sin bocio, o parabasedowianos, o neurosis basedowoide, y no es otro también en su íntima esencia biológica que el que surge de una manera dramática en la crisis tirotóxica.

No se trata de cuadros clínicos, se trata de eventualidades fisiopatológicas para las que juega un papel de trascendencia el factor cronológico y el factor grado de trastorno.

El "prebasedow", el "Basedow sin bocio" de Vilaclara, el "Basedow con tiroides agotado", el "Basedow climatérico con escaso componente tiroideo" (forma frecuente) las distintas formas de "Basedow sin Tiroides" de Bram, "la crisis tirotóxica", la recidiva de forma incompleta (sin bocio, sin adelgazamiento, sin hipermetabolismo) de los tiroidectomizados, todos estos estados que pueden presentar distintas modalidades clínicas, tienen un denominador fisiopatológico común: el gran componente diencéfalo-hipofisario y la escasa o nula participación tiroidea.

Todo se aclara. Por el otro extremo como hipertiroidia pura, limpia de pecado hipofisario está el Plummer. Pero si se suman inminentemente lo que Marañón describe como neurosis Basedowiana, o cualquier estado de los que acabamos de mencionar y un Plummer y el resultado será el pleomorfismo sintomático de un Basedow completo.

¿Acaso esta concepción no puede aclarar hechos clínicos que antes nos dejaban perplejos? Suponed un bocio coloide sobre el que se instaura la hiperfunción diencéfalo-hipofisaria. Si aquel bocio no tiene aptitud metabólica para hipertiroidizarse asistiréis, y hemos visto muchos casos, a la paradoja de un bocio coloide con exoftalmos y psiquismo de Basedow. El que le mire los ojos diagnosticará un Basedow, el que le palpe el cuello, un bocio por déficit iódico, pero si se hacen las dos cosas como es la regla, se pasará por un momento, "por lo menos un momento" de perplejidad, después casi siempre se optará por valorar unas manifestaciones en detrimento de las otras pero 'sin considerar el tema en su conjunto'. La enfermedad de Plummer no dará, no suele dar, disgustos en la intervención; es la forma quirúrgica del hipertiroidismo. Cuando se actúa sobre ella no hay el grave riesgo que existe en el Basedow de romper un equilibrio aun cuando éste

sea patológico, como ya señaló Sauerbruch. La hipertiroidia sola es mucho menos peligrosa.

¿Y qué se hace cuando se opera un Basedow y surge una crisis aguda? Si analizamos las medidas terapéuticas que se toman acaso no podemos decir que lo que se intenta es plummerizarlo, y valga el neologismo?

Acaso no son las más eficaces aquellas medidas que pretenden reducir el trastorno basedowiano disociado a la pura hipertiroidia (que es lo que realmente es el Plummer en último término). La administración de tiroidina, iodo y estrógenos no tiene otro sentido.

Queremos excluir el factor diencéfalo-hipofisario (tirotrópico) y reducir el problema a la pura hipertiroidia o por lo menos establecer el equilibrio transformado en patología concordante lo que era patología discordante, disociada, porque esta última es mucho más peligrosa para el ser en el mundo que aquella (1).

(1) Las mismas consideraciones que nos han inducido a la revisión de los aspectos de la fisiopatología tiroidea tratados en el presente estudio, son aplicables a las llamadas "crisis tirotóxica" y al tan debatido problema del exofatílmos. Para sobrecargar este trabajo los dos temas aludidos serán abordados monográficamente en ulteriores estudios que completarán el que ahora ofrecemos a la consideración del lector. Con ello quedará completo nuestro esquema (sujeto a posterior desarrollo) de revisión de la endocrinología tiroidea.