

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Utilización de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) en el estudio experimental del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides en humanos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Franco Sanchez Franco

Madrid, 2015

R. 52.958

TA 1073

UTILIZACION DE T R H (THYROTROPIN RELEASING HORMONE)
EN EL ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL EJE HIPOTALAMO-
HIPOFISIS - TIROIDES EN HUMANOS

Tesis presentada para optar al
Grado de DOCTOR en MEDICINA
por el Licenciado Don
FRANCO SANCHEZ FRANCO

Madrid 1973.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315115239

El trabajo que aquí se presenta ha sido realizado en el Departamento de Endocrinología Experimental del - Instituto G. Marañón del C.S.I.C.

Quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Francisco Escobar del Rey, director de esta Tesis, quien ha sabido iniciarme en la investigación y me ha ayudado a consumir el presente trabajo. Asimismo, a la Prof. Gabriella Morreale de Escobar por sus múltiples e interesantes sugerencias.

Agradezco también al Prof. Ortiz Vazquez y a los Dres. Cerdán y Martín Zurro de la Clínica de la La Paz las facilidades y apoyo prestados para la realización de este trabajo.

Al Prof. Oriol por su amabilidad en la presentación de esta Tesis en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, expreso mi agradecimiento.

Debo especial reconocimiento a las Dras. García y Cacicedo por su constante ayuda. Asimismo, a las S^{ras}. Durán, Sánchez, Ruiz, Palacios, Ahues y G. Celorio por su ayuda técnica.

Parte del trabajo experimental de esta Tesis se ha podido realizar gracias a una ayuda de la Fundación - "Rodríguez Pascual", y del "Fondo Nacional para el Desarrollo de la Investigación Científica".

I N D I C E

CLAVE DE ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCION.....	6
I) ACTITUD TIROIDEA INTRINSECA O AUTORREGULACION TI- ROIDEA.....	9
II) REGULACION DEL TIROIDES POR LA TSH.....	12
A) <u>Bases para su mantenimiento</u>	12
b) <u>Lugar de produccion</u>	14
C) <u>Caracteristicas inmunológicas de la TSH</u>	16
D) <u>TSH circulante en plasma</u>	17
1) <u>TSH plasmática en hipotiroides</u>	18
2) <u>TSH plasmática en hipertiroideos</u>	19
E) <u>Dinámica de secreción y metabolismo de la TSH</u>	22
III) MECANISMOS REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE TSH....	24
A) <u>Hormonas tiroideas</u>	24
1) <u>Nivel de acción</u>	25
2) <u>Características de la respuesta de TSH a las</u> <u>variaciones de niveles hormonales circulantes</u>	28
a) <u>En situaciones de disminución</u>	28
b) <u>En situaciones de exceso</u>	30
c) <u>Efectividad de las distintas hormonas</u> <u>tiroideas</u>	31
d) <u>Curva de respuesta de la secreción de TSH</u>	34
e) <u>Servomecanismo de la regulación tiroidea</u> ..	36
B) <u>Regulación hipotalámica</u>	40
1) <u>Evidencia de su existencia</u>	40
2) <u>Mecanismo y control hipotalámico de la se-</u> <u>creción de TSH</u>	44
3) <u>Propiedades biológicas del TRH</u>	45

a) <u>Efectos observados en animales</u>	45
b) <u>Efectos observados in vitro</u>	47
c) <u>Eliminación de TRH e inactivación por el suero</u>	48
4) <u>Efecto de la T₄ y T₃ sobre la respuesta al TRH</u>	50
IV) <u>EXPERIENCIA CLINICA CON TRH</u>	53
A) <u>Estudios clinicos con TRH natural</u>	53
B) <u>Estudios clinicos con TRH sintético</u>	54
1) <u>Respuesta al TRH en sujetos normales</u>	54
a) <u>Influencia del sexo y edad</u>	54
b) <u>Influencia de la dosis, via y forma de administración y repetición del test</u>	55
c) <u>Especificidad de la respuesta</u>	59
e) <u>Influencia de drogas sobre la liberación de TSH con TRH</u>	63
2) <u>Respuesta de TSH en situaciones patológicas primariamente tiroideas</u>	67
3) <u>Respuesta al TRH en patologia hipotálamo-hipofisaria</u>	71
4) <u>Efectos secundarios de la inyección iv de TRH</u>	81
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	82
MATERIALES Y METODOS.....	89
I) SUJETOS.....	90

II)	TEST DE TRH.....	90'
III)	VALORACION DE H-TSH POR RIA.....	93
	a) <u>Hormonas, antisueros, reactivos y "bufferes"</u>	93
	b) <u>Marcaje</u>	94
	c) <u>Purificación del antígeno marcado</u>	95
	d) <u>Procedimiento del RIA</u>	97
IV)	VALORACION DE H-LH POR RIA.....	102
V)	VALORACION DE I ¹²⁷ EN PLASMA.....	102
VI)	VALORACION DE T ₃ y T ₄ POR RIA EN SUERO.....	105
VII)	CALCULOS ESTADISTICOS.....	106
	a) <u>Medidas dentro de un grupo</u>	106
	b) <u>Comparación entre dos grupos</u>	106
	c) <u>Regresion y correlación</u>	109
	d) <u>Análisis de varianza</u>	111
	RESULTADOS.....	115
I)	RESPUESTA AL TRH EN SUJETOS CONTROLES.....	116
	1) PERFIL Y CRONOLOGIA DE LA RESPUESTA.....	116
	2) VALORACION CUANTITATIVA COMPARADA EN LOS CONTROLES.....	125
	3) FACTORES DISTINTOS DEL SEXO O LA FASE DEL CICLO QUE PUEDEN INFLUIR EN LA RESPUESTA....	136
	4) SELECTIVIDAD DE LA RESPUESTA.....	138
	5) VARIACIONES DE NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS PLASMATICAS DURANTE EL TEST.....	138
II)	RESPUESTA EN HIPOTIROIDISMO PRIMARIO.....	141
III)	MEDIDA DE LA SENSIBILIDAD HIPOFISARIA A VARIA_ CIONES PEQUEÑAS DE NIVELES HORMONALES.....	149
IV)	SUPRESION DE LA CAPTACION CON T ₃ Y RESPUESTA AL TRH EN GRAVES TRATADOS CON I ¹³¹	153

V)	RESPUESTA EN BOCIOS NORMOFUNCIONANTES.....	155
VI)	RESPUESTA EN NODULOS TIROIDEOS CALIENTES E HIPERTIROIDISMO PRECLINICO POR T ₃	160
VII)	RESPUESTA EN HIPERTIROIDEOS PRIMARIOS.....	162
VIII)	SUPRESION POR T ₃ DE LA CAPTACION Y DE LA RESPUESTA EN BOCIOS NORMOFUNCIONANTES.....	164
IX)	VALORACION FUNCIONAL DURANTE TERAPEUTICA SUSTITUTIVA POR T ₃ Y T ₄	168
X)	VALORACION DE LA FUNCION TIROIDEA EN PA- CIENTES CONTAMINADOS POR IODURO.....	173
XI)	EFECTO DEL PTU SOBRE LA RESPUESTA AL TRH....	175
XII)	EFCO DE LA DEPRIVACION AGUDA DE HORMONAS TIROIDEAS EN HIPERTIROIDEOS CRONICOS.....	181
XIII)	EFECTO DE ALGUNAS DROGAS SOBRE LA RES- PUESTA AL TRH.....	205
XIV)	TRH-TSH EN PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFISARIA.	210
XV)	EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADMINISTRACION DE TRH.....	227
	DISCUSION.....	231
I)	PLANTEAMIENTO Y DEFINICION DE LA RESPUESTA..	232
II)	CONDICIONES STANDARD DEL TEST.....	235
III)	RESPUESTA EN EL GRUPO CONTROL.....	238
IV)	INFLUENCIA DEL SEXO Y DE LA FASE DEL CICLO MENSTRUAL.....	240
V)	RESPUESTA EN ALTERACIONES PRIMARIAS DEL TIROIDES.....	245
	A) <u>Hipotiroidismo clínico</u>	245
	B) <u>Hipotiroidismo preclínico</u>	249
	C) <u>Hipotiroidismo preclínico con autonomía tiroidea</u>	251
	D) <u>Normofunción tiroidea y bocio</u>	254

E) <u>Hipertiroidismo preclínico</u>	255
F) <u>Hipertiroidismo clínico</u>	258
G) <u>Supresión de la respuesta por T₃</u>	260
H) <u>Valoración funcional tiroidea en pacientes con terapeutica sustitutiva de T₃ y T₄</u>	261
I) <u>Valoración de la función tiroidea en pacientes contaminados por Ioduro</u>	264
VI) REPERCUSION FUNCIONAL DE LA INHIBICION DE LA MONODESIODACION DE L-T ₄ y L-T ₃ por el PTU.....	265
VII) FALLO TRANSITORIO DE RESPUESTA AL TRH EN SUJETOS TIREOTOXICOS TRATADOS QUIRURGICAMENTE, CON NIVELES BAJOS DE T ₄ y T ₃ y EUTIROIDISMO CLINICO.....	267
VIII) VALORACION DEL EFECTO DE ALGUNAS DROGAS EN EL FUNCIONALISMO DEL EJE HIPOFISIS-TIROIDES.	273
IX) MEDIDA DE LA RESPUESTA DE TSH CON TRH EN PATOLOGIA HIPOTALAMO HIPOFISARIA.....	275
X) EFECTOS SECUNDARIOS.....	290

c.p.m.	Cuentas por minuto.
D.S.	Desviación standard.
E.S.M.	Error standard de la media.
I	Iodo.
I ⁻	Ioduro.
I ¹²⁷	Iodo estable
I ¹³¹	Iodo radioactivo.
I ¹²⁵	Iodo radioactivo.
LH	Hormona luteinizante hipofisaria.
LVP	Lisina-8-vasopresina.
MMI	Metil-mercapto-imidazole.
NS	No significativo.
PBI	"Protein Bound Iodine" (Iodo ligado a proteínas).
PTU	6-Propil-2-tiouracilo.
r.p.m.	Revoluciones por minuto.
RIA	Radioinmunoensayo.
T ₃	3,5,3'- Triiodotironina.
T ₄	3,5,3',5' - Tetraiodotironina (Tiroxina).
TRH	"Thyrotropin Releasing Hormone" (Hormona liberadora de tirotropina).
TSH	"Thyroid Stimulating Hormone" (Tirotropina).

I N T R O D U C C I O N

La función del tiroides está perfectamente regulada, a fin de mantener una adecuación estricta de todo el medio metabólico del organismo humano, al igual que ocurre con otras glándulas endocrinas. Esta regulación -- tiene características comunes con otras glándulas, pero presentan también muchas particularidades que le caracterizan. El análisis de unas y otras es el que queremos *-- realizar en este trabajo, seleccionando aquellas que presentan mayor relación con el tema planteado.

La perfección del funcionalismo tiroideo es el resultado de varios factores. Por un lado una capacidad intrínseca de la propia glándula para realizar todos los pasos necesarios en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. También una cierta capacidad de autorregulación en relación con la situación tan particular que significa el utilizar el Iodo, elemento de grandes fluctuaciones en su aporte, como base de la síntesis hormonal.

Por otro lado, esta capacidad tiroidea se regula más finamente y en un sentido puramente cuantitativo o de intensidad, por la hormona tirotrófica hipofisaria - (TSH). Esta regulación fina parece determinada, a diferencia de la capacidad autorreguladora, por la necesidad de adaptar la producción hormonal a las exigencias de la periferia. Ello significará una cosa fundamental: que la hipófisis, responsable de esta regulación fina, - será, en condiciones fisiológicas, un órgano de extraor-

dinaria sensibilidad a mínimas variaciones de función y por ello, su estudio, la forma más exacta de valorar la situación funcional tiroidea.

Por fin, también es sabido, que la hipófisis -- desarrolla esta capacidad reguladora siendo matizada de alguna forma por la hormona hipotalámica liberadora de TSH (TRH), que parece hacerla capaz de completar esa regulación fina en todas las posibles situaciones en que pueda encontrarse el organismo.

El análisis más detallado de estos factores reguladores y algunos aspectos de la relación existente -- entre ellos es lo que constituye el tema de esta revisión.

Por otra parte, la consecución del TRH natural en forma pura, y sobre todo su síntesis, ha permitido obtener ya algunos datos de respuesta hipofisaria de TSH - en diversas situaciones clínicas. La importancia de este hecho viene dada porque el análisis de la respuesta hipofisaria al TRH es una buena medida de la situación funcional hipofisaria y ya decíamos que la valoración de esta función deberá ser la forma más fina y exacta de evaluar la función tiroidea y las condiciones particulares por las que pase la regulación hipotálamo-hipófisis-tiroides. La revisión de los datos obtenidos con TRH en humanos constituye la última parte de esta introducción.

I - ACTITUD TIROIDEA INTRINSECA O AUTORREGULACION TIROIDEA.

Se puede afirmar hoy que el tiroides es capaz -- de reaccionar a cambios en su medio interno en ausencia -- de una respuesta adaptadora de TSH: estas respuestas ti-- roideas se las puede denominar "autorreguladoras" (Ingbar 1972). La hormona tirotrópica no parece desempeñar un papel esencial en el proceso por el cual el tiroides elabora y segrega sus hormonas (Purves, 1964).

La TSH cumpliría dos funciones fundamentales: -- una acelerar el proceso de síntesis y secreción hormonal del que las células tiroideas ya son intrínsecamente capaces y otra adaptar la función tiroidea a las necesidades periféricas determinadas por distintas situaciones vitales: el frío, el stress... etc. Esta función adaptadora -- tiene como base por un lado el bajo nivel intrínseco de -- actividad secretora en el tiroides y por otro su alta capacidad de respuesta a la hormona tirotrópica.

Valorando de forma global la capacidad funcional del tiroides después de la hipofisectomía se puede afirmar una cierta capacidad compensadora por la glándula mis ma. Ello lo demuestran varios hechos. Si se mide la capta ción de radioiodo por el tiroides en esta situación experimental se observa que aunque hay una caída importante -- en la primera semana después de la hipofisectomía, poste-

riormente se alcanza un nivel de captación estabilizado - de alrededor de un 10% de la que tenían los animales previamente (Randall y Albert, 1951), y si el experimento se realiza después de deplección tiroidea de Iodo, sea con antitiroideos o con dieta pobre en Iodo, la captación puede alcanzar hasta el 50-85% de la dosis de I^- una semana después de la hipofisectomía (Kennedy, 1958) y hasta un 15% a los 100 días de mantener estas condiciones experimentales. En humanos también es sabido que se mantienen valores medios de captación tiroidea de radioiodo a tiempos muy largos de hipofisectomía entre el 4 y el 6% de la dosis (Li y cols, 1955).

La capacidad autorreguladora para la primera fase del proceso intratiroideo del Iodo, el transporte al interior de la célula, se ha valorado también en otras condiciones experimentales. Así Halmi y Spirtos (1955), trabajando con ratas hipofisectomizadas a las que suministraba una dosis constante de TSH pudo observar que la razón de concentración entre el Ioduro inorgánico tiroideo y el del líquido extracelular (razón T/S) variaba inversamente al contenido de Iodo de la dieta administrada. Es decir, el tiroides tiene una capacidad para regular la concentración de Ioduro en su interior independiente de la que pueda ejercer la TSH, dado que el aporte de esta hormona era igual para todos los grupos de animales y no había producción endógena por la hipofisectomía. Este grupo de experimentos llevaron a Halmi y Stuelke (1956) -

a postular que el tiroides contiene un componente iodado que actúa como un inhibidor del mecanismo de transporte del Ioduro.

En posteriores experimentos Socolow y cols - - - (1968), han podido demostrar la caída brusca del cociente T/S para el Ioduro en ratas hipofisectomizadas y sin aporte de TSH, lo que confirmaría dicha capacidad autorreguladora.

También sobre la organificación del Ioduro parecen existir mecanismos intratiroides reguladores. Así el efecto inhibitor agudo producido en ratas con dosis altas de Ioduro por Wolff y Chaikoff (1948) y la recuperación - que ocurría posteriormente de la capacidad de organificación, manteniendo durante tiempo mas prolongado los altos niveles de Ioduro en plasma, conocido como fenómeno de -- "escape" o "adaptación", (Wolff y cols, 1949), han sido -- confirmados como de naturaleza autorreguladora por Braverman e Ingbar (1963) al reproducirlos en tiroides de ratas hipofisectomizadas.

Incluso el tiroides parece tener una capacidad intrínseca para mantener la actividad secretora de hormonas tiroideas. Ello se confirma porque la hipofisectomía no anula la suelta de I^{131} del tiroides de rata sino que sólo disminuye la velocidad de dicha suelta (Randall y -- cols, 1951). En el mismo sentido de la existencia de una

capacidad autorreguladora tiroidea sobre la proteólisis y secreción, se puede argumentar con los hallazgos de que tanto en pacientes con hipopituitarismo (Benua y Lipsett, 1959) como en ratas hipofisectomizadas (Onaya y Halmi, -- 1967), el Ioduro inhibe la estimulación que normalmente induce la TSH exógena sobre la suelta de Iodo intratiroides.

II - REGULACION DEL TIROIDES POR LA HORMONA TIROTROPA HIPOFISARIA.

A) Bases para su mantenimiento:

Probablemente la observación más antigua que sugiera la existencia de alguna relación entre hipófisis y tiroides fué la de Niepce (1851) quien encontró en autopsias de humanos que las hipófisis de los cretinos eran de mayor tamaño y peso que las de los que habían padecido otras enfermedades.

Posteriormente una serie de trabajos sucesivos, todos ellos sobre la base experimental de hipofisectomizar animales, inyectar extractos hipofisarios o trasplantar la hipófisis, fueron confirmando dicha relación y -- precisando que el factor hipofisario responsable cumplía los requisitos para ser considerado como hormona.

Así Smith (1922) observó que al hipofisectomizar renacuajos no se producían la metamorfosis ni el aumento de tamaño tiroideo, cambios ambos que tenían lugar en el desarrollo del animal íntegro. El mismo autor -- (1926), confirmó la experiencia en ratas hipofisectomizadas y además demostró que los animales recuperaban el -- funcionalismo y el tamaño anatómico tiroideo tras la inyección de extractos hipofisarios de buey preparados a -- partir de áreas hipofisarias ricas en células basófilas. Observó además que dicho efecto recuperador no tenía lugar si administraba el extracto hipofisario por boca. -- Con ello parecían sugerirse dos hechos que total o par-- cialmente fueron confirmados posteriormente: por un lado que su capacidad estimuladora tiroidea era independiente del animal de que procediera, aunque actualmente sabemos que no todas las tirotropinas encontradas en ciertas especies son activas en todas las demás; y por otro su probable naturaleza proteica, que se desnaturalizaba por -- vía digestiva, debiendo mantenerse la integridad de su molécula para que actuase.

La existencia de una hormona hipofisaria específica que estimulaba el crecimiento y la función tiroidea fué postulada por Allen (1920). Como señala Mekenzie -- (1960) esta hormona ha recibido nombres tan variados como "sustancia metamórfica", "hormona tireotropa", "tiroo activador", "tirotropina", "tirotrofina" y "hormona estimuladora del tiroides o Thyroid Stimulating Hormone" - -

(TSH). Etimologicamente la denominación más correcta sería "tirotrofina" según dicho autor, aunque la U.S. Pharmacopeia usó el término de "tirotró ϕ ina" para denominar una standard de referencia para ensayos, lo que probablemente haya influido en la generalización de esta denominación.

B) Lugar de producción:

En 1935 Zeckwer descubrió por primera vez con microscopio de luz, que ocurrían cambios en las células basófilas de la hipófisis anterior después de la tiroi--dectomía. Por ello se pensó que las células basófilas de la adenohipófisis fueran las responsables de la síntesis y secreción de TSH. Hoy es ya un hecho indudable que la hormona se segrega por el lóbulo anterior o adenohipófisis en la mayor parte de los mamíferos y que es allí donde tiene lugar su síntesis. Dentro de las células basófilas, donde inicialmente se localizó su producción, se --han podido separar tres grupos o tipos de ellas por lo --menos, que se pueden distinguir unas de otras por sus caracteres histológicos y por la apetencia por ciertos colorantes más específicos. Uno de estos tipos de células-basófilas es el que parece relacionado de forma selectiva con la secreción de la hormona. A estas Purves y --Griesbach (1951) las denominaron "células tirotropas".- En ellas el mecanismo de formación de TSH y gránulos son

similares a los de otras células sintetizadoras de hormonas; es decir, síntesis de la hormona en el retículo endoplasmico, condensación en el aparato de Golgi para formar gránulos y posteriormente extrusión de los gránulos de la célula parenquimatosa, momento en el se solubiliza la hormona.

A confirmar su selectividad han venido los trabajos recientes de Stratmann y cols (1972) quienes han podido evidenciar que en ratas tratadas con PTU la mayoría de las células adenohipofisarias eran del grupo productor de TSH, a diferencia de los controles en que predominaban las células productoras de Hormona de Crecimiento (GH), y que "las células de tiroidectomía" no procedían de la transformación de productoras de GH, sino de la división de las propias "células tirotropas". Por --- tanto estas células constituyen un órgano específico secretor de TSH, anatómicamente difuso, pero que funciona independientemente de las otras células con las cuales - está mezclado (Purves, 1964).

Se ha encontrado también TSH en los tumores hipofisarios transplantables de ratones por Furth y cols - (1955) y en algunos coriocarcinomas por Odell y cols - - (1963).

El contenido normal de TSH en hipófisis humana - se ha valorado en unas 200-400 m U U.S.P. por glándula --

(Bakke y cols, 1964). Otros autores (Bates y Condliffe, 1966) han encontrado una concentración de 0,01-0,06 U. S.P. por mgr de tejido seco de hipófisis, es decir, -- 1,6 μ gr por mgr. Teniendo en cuenta que el peso seco de una hipófisis humana normal es de unos 100 mgr se calcula un contenido de TSH de 100-600 μ gr por glándula.

C) Características inmunológicas de la TSH.

La capacidad antigénica de la TSH para provocar la formación de anticuerpos fué demostrada, indirectamente, por el efecto neutralizador que presentaban los sueros de ratas reiteradamente inyectadas con extractos hipofisarios de buey sobre la respuesta tiroidea que producían dichos extractos en animales no tratados previamente. Estudios mas recientes han estudiado la especificidad inmunológica de preparaciones de TSH de distintas especies. Es importante este aspecto porque la dificultad para conseguir TSH humana purificada y la mayor facilidad para disponer de TSH bovina, motivó una serie de estudios de reacción cruzada que llevaron al montaje de un método de medida radioinmunológico de TSH humana usando TSH bovina y antisuero anti-TSH de esta especie obtenido en conejo (Lamarchand-Beraud, 1965). La base de este Radioinmunoensayo (RIA) fueron una serie de trabajos previos -- (Levy, 1962; Werner y cols, 1961) en los cuales se habia demostrado que tanto in vivo como in vitro, existía reac

ción cruzada entre TSH humana y suero anti-TSH bovina, - aunque el nivel de esta reacción era bajo. Al mismo tiempo Adams y cols (1962), demostraron que para neutralizar la actividad de la TSH bovina se requería mucha mayor dosis de suero anti-TSH humana que para neutralizar la TSH humana.

De todo ello se deduce que hay diferencias antigénicas importantes entre las preparaciones de TSH de estas dos especies, pero que al mismo tiempo deben existir algunos determinantes antigénicos similares entre estas hormonas tirotropas.

D) TSH circulante en plasma.

En estudios fisicoquímicos se ha encontrado que la TSH plasmática tiene una movilidad electroforética en papel entre las Beta y Gammaglobulinas a pH-8,6. Ello - hizo suponer que circulara en plasma ligada a una gammaglobulina. Sin embargo en estudios más finos se ha evidenciado que no se diferencia significativamente del comportamiento electroforético de la TSH hipofisaria y es - distinto del de las gammaglobulinas y LATS. Por ello se puede aceptar que la TSH no circula en plasma ligada a - proteínas, pues incluso en Gel-filtración (G-200) eluye en volúmenes algo posteriores a los del pico de albúmina.

La concentración de TSH plasmática en sujetos humanos normales varía según se haya valorado por bio o inmunoensayo. Con los bioensayos se encontraron valores que oscilaban entre 0,2 mU/100 ml en el de Bakke a 40 -- mU/100 ml en el de D'Angelo. Con inmunoensayo Odell y -- cols (1967) encontraron valores de 1,5 a 20 μ U/ml, siendo la mayor parte de los valores menores de 10 μ U/ml.

1) TSH PLASMÁTICA EN HIPOTIROIDEOS.

En sujetos hipotiroideos por fallo primario de la glándula se han encontrado tanto por bio como en inmunoensayo valores plasmáticos elevados. Un aspecto de interés es la gran variabilidad de estos valores que en el grupo de Odell y cols (1967) oscilan entre 9 y 480 μ U/ml. Se han planteado varias explicaciones a este hallazgo. -- Una de ellas sería la existencia de distintos grados en la afectación funcional tiroidea. También, y sobre la base de falta de correlación entre los valores de PBI, T_4 - plasmático y TSH, la posibilidad de que glándulas con cierta capacidad de respuesta todavía, bajo el efecto de TSH segreguen cantidades de T_3 proporcionalmente elevadas -- con respecto a los de T_4 , presentando un cociente T_3/T_4 - plasmático relativamente alto, fenómeno que ocurre en glándulas estimuladas por TSH (Larsen, 1972). Se han sugerido también que en algunos casos el hipotiroidismo sea tan in

tenso que a la larga llegue a fallar, por agotamiento, - la capacidad productora de TSH por la hipófisis, dando - lugar al llamado "mixedema de la hipófisis". Este meca-- nismo explicaría el hallazgo referido, con valoraciones en bioensayo (McKenzie, 1960), del aumento transitorio - que ocurre en los niveles de TSH plasmática al iniciar - la terapeutica con hormonas tiroideas en mixedemas prima rios, fenómeno que no se ha confirmado por Odell y cols (1967) con RIA. También se ha relacionado esta variabi-- lidad con la edad, pareciendo que los valores eran más - elevados en hipotiroideos con menor edad que en los de - edad más avanzada.

Por el contrario en hipotiroideos no primarios los valores basales de TSH nunca se han encontrado eleva dos, resaltándose con ello el interés de la valoración - de TSH para precisar la causa de la hipofunción tiroidea (Odell y cols, 1967).

2) TSH PLASMÁTICA EN HIPERTIROIDEOS.

En este grupo es preciso separar los datos obte nidos en valoraciones con bioensayo de los que se tuvie ron posteriormente mediante RIA.

Con bioensayo se obtuvieron en estos pacientes -

desde ausencia de TSH en plasma hasta valores elevados, - siendo ello un motivo importante de discusión hasta el -- descubrimiento de Adams (1958) del LATS, que, como afirma Mckenzie, (1960) explicaba la discordancia anterior, pues la respuesta al LATS en los bioensayos no era distingui- ble de la de TSH.

Con RIA se confirmó que los valores plasmáticos de TSH en estos pacientes no eran detectables, tanto en - bocios difusos hiperfuncionantes, como en bocios nodula-- res o adenomas tóxicos (Odell, 1967).

Se ha podido seguir también la evolución de TSH y PBI durante tratamiento de estos pacientes con antiti- roideos, con radioiodo y con cirugía. De los resultados re- feridos por Odell y cols (1967), Utiger y cols (1965) se puede deducir que la medida de TSH durante el tratamiento es un buen parámetro de control, pues su elevación ocurre antes de que aparezcan signos de hipotiroidismo por exce- sos terapéuticos cuando se usan antitiroideos. En pacien- tes tratados con radioiodo la elevación de TSH es perdura- ble indicando una lesión definitiva de la glándula y nece- sitándose ante su elevación establecer terapéutica susti- tutiva exógena. Cuando la terapéutica era quirúrgica y no se realizaba tiroidectomía total se observaban valores - transitoriamente elevados de TSH, previos a una recupera- ción hasta valores normales de hormonas tiroideas circu- lantes, indicando la finalidad compensadora de esta eleva- ción transitoria de TSH. Durante este periodo compensador

los pacientes pueden aparecer como normales o con mínimos síntomas de hipotiroidismo.

Solo en unos pocos casos de la literatura (Hamilton y cols, 1970; Emerson y Utiger, 1972), se ha encontrado hiperfunción tiroidea con TSH radioinmunológica elevada en plasma; todos ellos son debidos a un tumor hipofisario o hipotalámico productor de TSH, siendo por tanto verdaderos hipertiroidismos secundarios o terciarios.

También se ha descrito por Odell y cols (1963) - con evidencia analítica de hipertiroidismo, aunque sin síntomas clínicos claros, en pacientes con enfermedad trofoblástica. Dicha situación se ha encontrado también en coriocarcinomas metastáticos, molas hidatídicas, y en un varón con teracocarcinoma del testículo con elementos trofoblásticos (Stiegbigel y cols, 1964). En ellos el PBI estaba elevado, la actividad de TSH plasmática medida por bioensayo muy elevada en varios y en algunos también en extractos del tumor obtenido en necropsia. En ninguno de ellos en cambio se ha encontrado TSH inmunológica elevada ni LATS, lo que sugiere que estos tumores elaboran una sustancia estimuladora del tiroides distinta inmunológicamente de la TSH hipofisaria y del LATS.

E) Dinámica de secreción y metabolismo de la TSH

En este sentido se conocen algunos aspectos, aun que los datos sean variables de unos estudios a otros, ha biéndose sugerido algunas explicaciones para ello como - ahora veremos. Así se ha encontrado gran diversidad en los valores de tasa de secreción calculada a partir de los va lores de vida media y concentración plasmática de TSH en dógena. En 12 sujetos normales norteamericanos Odell y - cols (1967), encontraron una tasa media de secreción de - 165 mU/día. Este valor es significativamente diferente - del hallado por Beckers y cols (1971) en 7 sujetos norma les belgas de 419 mU/día. Muy próximo a este es el encon trado por Cuttelod y cols (1971) en Lausanne de 360 ± 38 - mU/día. Esta diferencia se atribuye por Beckers y cols - (1971) a la distinta actividad tiroidea que determinan va riaciones en el aporte de Iodo y es sabido desde los tra jos de Beckers y cols (1962) y Vought y cols (1964) que - la ingestión de Iodo en Bélgica es menor que en la pobla ción de Estados Unidos.

En sujetos hipotiroideos la tasa de secreción de TSH está muy aumentada; así Odell y cols (1967) en 3 mixe dematosos encontraron un valor medio de 675 μ gr/día fren te a 109 en los controles y Beckers (1971) de 15.000 - μ U/día, valor muy superior al encontrado en sus controles.

La vida media ($t^{1/2}$) de TSH midiendo el tiempo de

desaparición de la hormona marcada del plasma encontraron Odell y cols (1967) que era en sujetos normales de 53,8 - minutos de valor medio y de 85,3 minutos en hipotiroideos. En dos sujetos con hipotiroidismo se pudo valorar también vida media de la TSH endógena administrando 500 μ gr de L-T₃ i.v. y midiendo su disminución en plasma; con este plan teamiento en los dos sujetos se obtuvo un valor de t 1/2 de 90 y 130 minutos.

En humanos hipertiroideos Bakke y cols (1962) en contraron una t 1/2 de TSH bovina de 27 minutos, frente a 35 en normales y 98 en hipotiroideos. De todos estos datos se puede concluir que la t 1/2 de la TSH es más corta en el hipertiroidismo que en los sujetos eutiroideos y por - tanto que en los hipotiroideos.

El volumen de distribución de TSH es de 1,4 veces al volumen plásmático en humanos según Bates y Condliffe (1966) en cambio Odell y cols (1967) encuentran un vo lumen de distribución por extrapolación a tiempo cero de la curva de desaparición de TSH en humanos normales de - 3,3 litros, lo que equivalía a 5,8% del peso corporal. Los valores obtenidos por estos autores en mixedematosos no - eran significativamente distintos de los controles.

A partir de los datos de volumen de distribución se ha podido calcular la "tasa de aclaramiento plásmático" que es el volumen del espacio de distribución que se libe

ra o aclara irreversiblemente en función del tiempo. - Los valores encontrados por Cuttelot y cols (1971) en normales fueron de 33 ml/minuto y Beckers (1971) no encuentra diferencia en la tasa de aclaramiento entre su jetos normales y pacientes hipertiroideos.

La hormona tirotrópica se metaboliza principalmente por hígado y riñón. Así Bakke y Lawrence (1962) encontraron que a los 10 minutos de la inyección intravenosa de TSH bovina el 30% se encontraba en riñón y otro 30% en hígado. Ello explica que en pacientes con afectación severa de estos órganos Cuttelot y cols (1971) encontrasen una notable prolongación de su vida media que era de 119 minutos en los que padecían cirrosis hepática. También Beckers y cols (1971) habían encontrado disminución de las tasas de aclaramiento y de producción de TSH en la insuficiencia renal severa.

III - MECANISMOS REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE TSH.

A) Hormonas tiroideas:

El concepto de una relación recíproca reguladora entre el tiroides y la hipófisis mediado por los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas, fue claramente expresado por Aron y cols (1931) y formulados en términos

mas precisos por Hoskins (1949). Ello ha sido confirmado por múltiples trabajos que pueden ser agrupados en torno a dos planteamientos: uno de ellos el que mide la acción de las hormonas colocadas en distintos puntos del sistema hipotálamo-hipófisis y otro grupo que valora ésta acción en relación con los niveles hormonales circulantes, tanto sobre hipófisis íntegra como sobre adenohipófisis autotrasplantadas.

1) NIVEL DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LA REGULACION DE LA SECRECION DE LA TSH.

Desde los primeros momentos en que se conoció - esta interrelación se planteó el problema de a qué nivel tenia lugar esta influencia mutua, si era en el hipotálamo, en la hipófisis o en ambos. En este sentido son destacables los trabajos de Bogdanow y Crabill (1961) - -- quienes, en ratas tiroidectomizadas, implantaron un pequeño trozo de tiroides en el lóbulo anterior hipofisario y estudiaron las variaciones citológicas que provocaba en las células tirotropas. Después de algún tiempo observaron que las células mas distantes del implante tenian aspecto de "células de tiroidectomía", es decir, sin granulaciones, gran aumento del tamaño celular e hialinización. Encontraron luego una zona intermedia, mas próxima al implante, con morfología celular normal y las células mas -

inmediatas mostraban signos característicos de situación de sobredosificación de hormonas tiroideas, es decir, signos de inhibición funcional.

Previamente Von Euler y Holmgren (1956) habían comprobado que pequeñas dosis de tiroxina inyectadas en el lóbulo anterior del hipófisis de conejos inhibían la secreción de TSH, efecto que no ocurría cuando la misma inyección se hacía en el hipotálamo. En cambio Yamada y Greer (1959), trabajando en ratas observaron que el efecto inhibitor de la inyección de tiroxina ocurría tanto si se inyectaba en el lóbulo anterior hipofisario como si lo hacían en el hipotálamo. De ello dedujeron, estos autores, que existían dos receptores sensibles a la acción de las hormonas tiroideas, uno hipofisario y otro hipotalámico. Pero la gran objeción de este trabajo era la posibilidad de que aunque la inyección se hubiese hecho en hipotálamo la tiroxina difundiese o fuese transportada a través del sistema venoso porta hasta la hipofisis y se estuviese valorando su efecto a este nivel. Apoyaban esta objeción el hecho demostrado de que, tras la inyección de tiroxina - I^{131} en hipotálamo, transcurrido un cierto tiempo, aparecía en el lóbulo anterior de la hipófisis dicha tiroxina radioactiva, y que además si se comparaba la cantidad acumulada en la hipófisis después de la inyección hipotalámica y de la inyección intraperitoneal era proporcional a la acción inhibitora - que se había demostrado sobre el release de I^{131} del ti

roides de inyecciones de Tiroxina- I^{131} cuantitativamente iguales por cada una de las dos vías.

Datos confirmatorios de la acción inhibidora de las hormonas tiroideas a nivel exclusivamente hipofisario vuelve a encontrar mas tarde Harrison (1961) mediante inyección directa de Tiroxina en el lóbulo anterior de la hipófisis del conejo.

Otro grupo de experimentos confirmatorios del nivel hipofisario de la acción inhibidora de las hormonas tiroideas sobre la secreción de TSH es el realizado midiendo la acción de dichas hormonas sobre hipófisis autotrasplantadas a lugares lejanos a la influencia hipotalámica. En ellos tanto Scow y Greer (1955) en ratones, como Von Euler y Holmgren en conejos (1956), como Khazin y Reichlin (1961) en ratas han demostrado que estas hipófisis -- eran sensibles, en sentido inhibidor, a la acción de la tiroxina administrada.

Así mismo y a nivel bioquímico, parece confirmarse que la T_3 y T_4 ejercen un efecto directo sobre la secreción de TSH hipofisaria al demostrarse que se ligan a la fracción sobrenadante o citosol de adenohipófisis de cerdo (Toccafondi y Sufi, 1973).

2) CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA SECRETORA DE TSH A - LAS VARIACIONES DE NIVELES HORMONALES CIRCULANTES.

a) En situaciones de disminución:

La elevación que se produce en los niveles de TSH plasmático al disminuir los niveles de hormonas tiroideas no se atiene a una relación lineal inversa. Así experimentalmente es mayor el tamaño de los tiroides después de administrar durante largo tiempo a ratas dosis de 0,01 por ciento de metiltiuracilo, que con dosis de 0,05 por ciento (Purves y cols, 1951). Asimismo el crecimiento de tumores tiroideos es mayor cuando además de propiltiouracilo se administraron dosis de tiroxina menores que las de sustitución (Sellers y cols, 1957).

La duración del hipotiroidismo es otro factor a tener en cuenta en esta relación. Probablemente la deficiencia severa de hormonas tiroideas durante largo tiempo tiene un efecto adverso sobre las células tirotropas, puesto de manifiesto por una disminución de la tasa de secreción de TSH, valorado en relación con situaciones hipotiroideas similares pero de menor duración. No obstante May Berry y cols (1971) no encuentran correlación entre los niveles de TSH basal y la duración del mixedema, analizando valores obtenidos en 192 pacientes con mixedema primario. En humanos hipotiroideos, los valores

mas elevados de TSH plasmática se han encontrado en --
los sujetos de menor edad, supuestos siempre niveles --
extremadamente bajos de hormonas tiroideas.

Estos y otros factores de influencia pueden ex
plicar la gran variabilidad de los valores de TSH plas-
mático encontrados en humanos hipotiroideos, tanto con
bioensayo (Adams, 1960) como con valoraciones radioin-
munológicas (Odell, 1967).

Todos estos aspectos son dignos de tenerse en-
cuenta tambien a la hora de valorar la ausencia de co--
rrelación entre los valores de hormonas circulantes y -
los niveles de TSH plasmática en un momento dado. Así -
Mayberry y cols (1971) en pacientes con mixedema prima-
rio no tratado no encontraron correlación entre los valoo
res de T_4 total, PBI, Metabolismo basal y Colesterol y -
los de TSH plasmáticos. También Balfour (1968) habia --
encontrado en ratas mejor correlación inversa entre el
contenido adenohipofisario de TSH y de T_3 que entre TSH
y T_4 .

Según Larsen (1972) hay evidencia de una mejor -
correlación inversa entre los valores de T_3 y los de TSH
en plasma, que los encontrados entre T_4 total y T_4 libre
y TSH séricas.

b) En situaciones de sobredosificación o niveles permanentes de hormonas tiroideas:

La sobredosificación aguda o el mantenimiento de niveles hormonales normales actuaría fundamentalmente sobre la liberación de TSH hipofisaria. Ellas serían un freno que desaparecería al disminuir sus niveles apareciendo la TSH en plasma muy inmediatamente de la disminución de hormonas tiroideas, sin que parezca existir un periodo de latencia entre ambos fenómenos. Por otra parte, la existencia de TSH en tejido hipofisario de sujetos normales y la evidencia ya antigua de la supresión funcional tiroidea tras la administración de 75-100 μ gr/24 horas de T_3 son -- también hechos argumentables a favor de esta hipótesis. Experimentalmente, también se ha demostrado por D'Angelo -- (1958), en ratas hipotiroideas, que al suprimir la administración de PTU o administrar una dosis de hormonas tiroideas se observaba un inesperado aumento del contenido de TSH hipofisaria hasta diez veces por encima del nivel encontrado en los animales controles. Ello ocurría unas seis a diez horas después de haber disminuido los valores plasmáticos de la hormona hipofisaria.

En situaciones de sobredosificación sostenida por aporte de exógeno de T_3 a mujeres a las que se iba a realizar hipofisectomía por patología no tiroidea Bakke y cols (1964) administraron 75 μ gr de T_3 /día durante 6 a 7 días observaron con bioensayo unos valores medios hipofi-

sarios de TSH de 7,5 mU/glándula, mientras que en los controles de necropsias era de 348 mU/glándula..

Estos mismos autores (Bakke y Lawrence, 1959) habian encontrado TSH en hipófisis procedente de necropsia de paciente muerto en situacion de hiperfuncción tiroidea.

A pesar de que no se ha podido reproducir in vitro por Odell (1963) la disminución de la potencia de -- TSH en slices de hipófisis incubados con slices de tiroides durante 22 horas, ni por Florsheim y cols (1957) incubándolos durante una semana, Bakke y cols (1964) plantean la hipótesis de que esta disminución en el contenido de TSH hipofisaria se explicaría por la existencia de un proceso endohipofisario inactivador de la hormona.

Todo ello sugiere de alguna forma, aunque no totalmente demostrado, que las hormonas tiroideas en sobredosificación o niveles plasmáticos elevados cronicamente tendrían además de la acción frenadora de liberación una acción inhibidora sobre la síntesis de TSH hipofisaria, quedando por confirmarse definitivamente esta acción y - cual sea el mecanismo de ella.

c) Efectividad de las distintas hormonas tiroideas:

Por lo que respecta a la efectividad de la acción supresora sobre la secreción de TSH de las hormonas tiroideas parece claro que a igualdad de dosis administrada es más efectiva la T_3 que la T_4 , tanto si se administran en dosis única como en dosis continuadas. Así -- Cotton y cols (1971) logran descender los valores de TSH plasmática en sujetos mixedematosos con 100 $\mu\text{gr}/\text{día}$ de T_3 por vía oral y necesitan administrar 200 $\mu\text{gr}/\text{día}$ de T_4 para lograr el mismo efecto. Estos datos, bastantes --- coincidentes con otros de la literatura, y el hecho conocido de que la T_4 se transforma en T_3 nos llevan al -- planteamiento de si ambas hormonas son igualmente efectivas, valorando esta efectividad por su acción sobre la - hipófisis o, si por el contrario sólo lo sea la T_3 , de-- biéndose considerar a la T_4 como una prohormona. En este sentido al presentar Wahner y cols (1971) los hallazgos obtenidos en un grupo de pacientes similares tratados con T_3 destacan que para lograr descender los valores séri- cos de TSH a la normalidad en estos sujetos se necesitan elevar los valores de T_3 total en plasma al doble de los valores normales. Partiendo del supuesto lógico de que - la T_3 total y libre se encuentran en equilibrio y que -- también ésta estaría elevada proporcionalmente, deducen que sería más bien la T_4 el regulador fisiológico pri- mario de la secreción de TSH, puesto que son necesarias elevaciones suprafisiológicas de T_3 para conseguir el - efecto. No obstante en el trabajo anterior de Cotton y cols (1971) también encuentran que necesitan valores de

T_4 total de 9,8 μ gr/100 ml en plasma para descender a la normalidad los de TSH, mientras que estos valores en los normales se mantienen con niveles medios de T_4 total de - 7,23 μ gr/100 ml.

Por otra parte, parece claramente demostrado, - por Escobar del Rey y Morreale de Escobar (1964) que la inhibición por el Propiltiouracilo de la desiodación de T_4 a T_3 en ratas tiroidectomizadas tratadas con T_4 , incrementa los niveles de TSH plasmática medida por bioensayo, y que este efecto no parece confirmarse cuando en lugar - de T_4 se administró T_3 en un planteamiento experimental - similar realizado por Balfour(1968). Ello sugiere que la T_3 formada a partir de la T_4 por desiodación, o el propio paso de T_4 a T_3 quienes tendrían la máxima efectividad -- para la inhibición de la secreción de TSH por la hipófisis.

Muy recientemente los mismos autores Escobar del Rey y cols (1972), con un planteamiento experimental similar al anterior han podido confirmar una mayor respuesta de TSH plasmática al estímulo con TRH sintético al inhibir con Propiltiouracilo la desiodación de T_4 a T_3 , -- habiendo confirmado en el mismo experimento dicha disminución de T_3 en la hipófisis de las ratas tratadas con PTU en relación con el grupo control. Todo ello parece - confirmar de nuevo que la T_3 o el paso de T_4 a T_3 presentan la máxima efectividad en la acción frenadora sobre -

la secreción de TSH por la hipófisis, pues los valores de T_4 encontrados en ella eran superiores o iguales a los de los controles.

d) Curva de respuesta de la secreción de TSH en relación con los niveles de hormonas tiroideas:

Desde que se manejan técnicas más finas de valoración de TSH plasmática, como el Radioinmunoensayo, se ha podido descartar una hipótesis sostenida previamente de que la secreción de TSH tenía lugar de acuerdo con la "ley del todo o nada". En experimentos tanto de aporte hormonal en pacientes mixedematosos estudiados seriadamente, como después de suprimir dicho aporte, se ha podido confirmar que dichas variaciones tienen un comportamiento más bien exponencial en relación con niveles hormonales conseguidos en plasma, tanto durante la supresión como en la recuperación después de suprimir la administración. En el momento de cesar el aporte hormonal la elevación de TSH es más precoz después de T_3 que después de T_4 (Odell, 1967).

En estos experimentos pudo observarse que en niveles bajos de hormonas tiroideas en plasma, pequeños aumentos de PBI se acompañaban de reducciones marcadas de TSH plasmática. A medida que se alcanzaban valores más normales, al aumentar la dosificación de tiroxina, los -

la secreción de TSH por la hipófisis, pues los valores de T_4 encontrados en ella eran superiores o iguales a los de los controles.

d) Curva de respuesta de la secreción de TSH en relación con los niveles de hormonas tiroideas:

Desde que se manejan técnicas más finas de valoración de TSH plasmática, como el Radioinmunoensayo, se ha podido descartar una hipótesis sostenida previamente de que la secreción de TSH tenía lugar de acuerdo con la "ley del todo o nada". En experimentos tanto de aporte hormonal en pacientes mixedematosos estudiados seriadamente, como después de suprimir dicho aporte, se ha podido confirmar que dichas variaciones tienen un comportamiento más bien exponencial en relación con niveles hormonales conseguidos en plasma, tanto durante la supresión como en la recuperación después de suprimir la administración. En el momento de cesar el aporte hormonal la elevación de TSH es más precoz después de T_3 que después de T_4 (Odell, 1967).

En estos experimentos pudo observarse que en niveles bajos de hormonas tiroideas en plasma, pequeños aumentos de PBI se acompañaban de reducciones marcadas de TSH plasmática. A medida que se alcanzaban valores más normales, al aumentar la dosificación de tiroxina, los -

cambios en las concentraciones de TSH plasmática eran mucho más pequeños.

También en grupos de mixedematosos tratados con T_4 al correlacionar los niveles de T_4 total y T_4 libre - en plasma con los de TSH se encuentran una relación exponencial (Cotton y cols, 1971) y no una supresión brusca a partir de unos valores determinados de la hormona en - plasma.

Todo lo anterior ocurre cuando se administran - dosis progresivas de sustitución. En cambio cuando se -- administran dosis agudas muy por encima de los valores - fisiológicos se puede observar una supresión aguda, en - horas, de los niveles de TSH plasmáticos. Ello se ha conseguido por Odell y cols (1965) con 500 μ gr de L-Tiroxina administrados por via intravenosa en un paciente tratado con metimazole que tenia TSH plasmática elevada y por -- Odell y cols (1967) con 500 μ gr de L-triiodotironina intravenosa en un paciente joven con hipotiroidismo primario. En ambos los valores descienden hasta el límite de lo normal.

En cambio Ridgway y cols (1972) administrando a dos grupos de 7 sujetos hipotiroides dosis intravenosas de 428 μ gr y 750 μ gr respectivamente de L- T_4 , observan - un descenso máximo de los valores de TSH plasmática del 32 por ciento y 35 por ciento a lo largo de las 24 horas

siguientes, pero no descienden hasta valores normales.

Estos resultados no concuerdan con los encontrados por Utiger (1970) quien no observa ningún cambio en los niveles de TSH plasmática durante las 24 horas siguientes a la inyección a pacientes hipotiroideos de 500 μ gr de L-T₄ intravenoso.

e) Servomecanismo (feed-back) de la regulación tiroidea:

La regulación feed-back es característica de los sistemas fisiológicos. Es aquella forma de regulación por la cual se establece un equilibrio inestable entre dos o más factores. Estos factores en equilibrio constituirían un sistema. A su vez este sistema puede estar constituido por factores todos ellos hormonales o unos hormonales y otros no, cabiendo todas las posibilidades en su naturaleza bioquímica. Así conocemos que el equilibrio que se establece entre glucosa e insulina -una hexosa y una hormona proteica-, o entre cortisol y ACTH -una hormona esteroidea y una hormona proteica- o entre tiroxina y triiodotiroxina y TSH -hormonas iodoaminoácidas y una hormona protéica- etc., cabiendo un sin fin de combinaciones.

Por lo que respecta a la naturaleza de este -

equilibrio en el caso de la regulación tiroidea, Hoskins, cuando formuló la hipótesis del "feed-back", resaltó la naturaleza homeostática del sistema; es decir, que, en un planteamiento teleológico, el sistema actuaría para mantener la homeostasis. Refiriéndonos concretamente al sistema hormonas tiroideas-TSH había que aceptar que funcionaría para mantener niveles estables de hormonas tiroideas efectivas. Teóricamente, por tanto, el receptor del sistema debe ser similar a los receptores periféricos de la acción de dichas hormonas, puesto que el objetivo final es el de mantener un funcionalismo periférico normal. En este sentido resulta sugestivo el hallazgo por Oppenheimer y cols (1972) de un lugar específico de ligazón de la T_3 en el núcleo celular de hígado, riñón, corazón e hipófisis de rata.

Los dos problemas básicos que planteaba Hoskins según su formulación eran:

a) la relación cuantitativa entre el nivel de tiroxina plasmática y la descarga de TSH y b) la naturaleza y control del "Setting" hipofisario, planteándose la posibilidad de que variaciones en la sensibilidad del "Setting" fueran responsables de alteraciones de la función tiroidea.

La acción de las hormonas tiroideas inhibiendo la secreción de TSH se ve fácilmente como un "feed-Back

negativo" en el sentido de que las hormonas tiroideas actúan contra su propia producción y es evidente la idea de que esta acción logra crear una situación de equilibrio estable. Convendría, no obstante, analizar con más detalle cuál es lo que se estabiliza. Los componentes del asa del "feed-Back" del sistema hipófisis-tiroideas son varios:

a) la capacidad secretora de las células tirotropas, en parte una capacidad intrínseca de las células mismas, pero mantenida y aumentada por una influencia que deriva del hipotálamo.

b) La tasa de secreción de TSH.

c) Mantenimiento o elevación de la concentración de TSH en plasma.

d) Entrada de TSH dentro del tiroides.

e) Estimulación de las células tiroideas.

f) En este momento ocurren dos acciones desglosables: 1) tasa de síntesis de hormonas tiroideas (efectivas para acciones a largo plazo). 2) tasa de secreción de hormonas tiroideas (efectivas para acción a corto plazo).

g) Mantenimiento o elevación de la concentración

de hormonas tiroideas libres en plasma.

h) Entrada de las hormonas tiroideas en las células tirotropas.

i) Oposición a la capacidad secretora de las células tirotropas.

La estabilización es efectiva solamente dentro de los límites de capacidad del sistema, no siendo posible conservarla cuando se produzcan bloqueos totales en cualquier punto del asa de feed-back, siendo sólo posible mantenerla cuando existan bloqueos parciales.

Así un bloqueo parcial entre a) y b) motivado por una hipofisectomía parcial determina un incremento de los signos citológicos de actividad en las células tirotropas restantes.

En el otro extremo de la cadena es concebible un bloqueo (al menos teórico) entre h) e i) por ejemplo por un antagonista de la tiroxina. Un bloqueo de este tipo produciría una reacción positiva en cada uno de los componentes valorables del sistema. Un agente productor de un bloqueo semejante sería un agente bociógeno, y tendría los mismos efectos visibles que un agente que bloqueara el sistema entre las acciones e) y f), que son los bociógenos más conocidos. El objetivo fundamental

del funcionamiento estabilizador del sistema es mantener un nivel adecuado de hormonas tiroideas libres en plasma. Este nivel estable debe mantenerse contra variaciones en la tasa de utilización hormonal, variaciones en el grado de ligazón a las proteínas plasmáticas e incluso variaciones en la eficiencia tiroidea. No es objetivo de esta estabilización el mantenimiento de un nivel de PBI que puede variar por múltiples causas sin que se desequilibre el sistema.

La hipótesis de Hoskins ha tenido consecuencias muy importantes para comprender la fisiología de la regulación hipotálamo-hipofisis-tiroideas. Una de estas consecuencias que importa recalcar aquí es el considerar a la hipófisis como un tejido muy sensible a las variaciones de niveles efectivos de hormonas tiroideas. Por tanto la medida de la situación funcional hipofisaria cabe aceptarla como el parámetro más fino y fidedigno de valoración de la función tiroidea.

B) Regulación hipotalámica:

1) EVIDENCIA DE SU EXISTENCIA.

El planteamiento experimental que ha permitido

su demostración ha utilizado dos modelos fundamentales: uno la sección del tallo hipofisario y otro la producción de lesiones o estímulos hipotalámicos. Realizando ambos tipos de experimentos se ha podido confirmar la existencia de dicha influencia hipotalámica.

Entre los primeros trabajos que apuntaron esta relación hipotálamo-hipofisaria están los de Uotila (1939, 1940) quien observó que al seccionar el tallo hipofisario se perdía la capacidad de respuesta adaptadora del tiroides al estímulo determinado por el frío, pues no se producían en la glándula los signos de activación que se encontraban en el tiroides de ratas normales sometidas a bajas temperaturas. En cambio la interrupción del tallo hipofisario no parecía afectar el aspecto histológico del tiroides. De estos trabajos dedujo el autor que la hipófisis tendría un ritmo secretor de base que se regularía fundamentalmente por los niveles de hormonas tiroideas, pero que el hipotálamo puede modificar también este ritmo en determinadas circunstancias a través de impulsos transmitidos por el tallo hipofisario. Es de señalar que en estos trabajos se suponían que al seccionar el tallo lo que se interrumpían eran conexiones nerviosas.

Por la misma época y de forma paralela se desarrollaban los estudios anatómicos de Popa y Fielding (1930, 1933), de Wislocki (1937) encaminados a demostrar la existencia de una conexión neurovascular muy específica

ca entre hipotálamo e hipófisis. Estos estudios descriptivos junto con la demostración dinámica directa de Green y Harris (1947) en la rata, de que la sangre de este sistema porta fluye del hipotálamo hacia la hipófisis, constituyeron la base para afirmar que ésta conexión reguladora no era de mecanismo de transmisión neural, sino neurohumoral. Por tanto comenzó a aceptarse que en el control de la función tiroidea interviene un factor de origen - "suprahipofisario" que llega a la adenohipófisis por el sistema porta y allí regula la secreción de TSH. Confirmatorio de esta hipótesis es el bonito trabajo de Nikovitch-Wiener y Everett (1958) quienes demostraron que hipófisis de ratas trasplantadas a la capsula renal no eran capaces de mantener la captación de I^{131} . Después de varios meses trasplantaron de nuevo bajo la eminencia media y tras regeneración de la vascularización, el tiroides volvió a captar I^{131} , si bien en cantidad menor que en normales. Este último efecto no se conseguía si se trasplantaba la hipófisis bajo el lóbulo temporal.

El otro grupo de experimentos está realizado básicamente produciendo lesiones o estímulos hipotalámicos y midiendo sus efectos. Así Greer (1957) pudo confirmar que determinadas lesiones en el hipotálamo reducen la capacidad de la hipófisis para aumentar la secreción de TSH en respuesta a una disminución de los niveles de hormonas tiroideas circulantes.

Estudios, por otra parte, de estimulación eléctrica del hipotálamo de rata en una zona muy extensa que incluía el area preóptica, el nucleo paraventricular, el area hipotalámica anterior y el hipotálamo medio-basal, han evidenciado elevación de los niveles plasmáticos de TSH radioinmunológica. Es importante además, el dato de que esta respuesta puede bloquearse con la administración previa de T_4 en dosis de 50 μ gr/100 gr de peso (Martin y Reichlin, 1972).

De todos estos trabajos relacionados con la existencia de una regulación neurohumoral hipofisaria, pueden deducirse según McKenzie y cols (1970) algunas conclusiones fundamentales de lo que ocurre cuando se interrumpe completamente la conexión vascular hipotálamo-hipofisaria:

a) se reduce la función tiroidea pero en menor grado que cuando se realiza hipofisectomía.

b) No desaparece el efecto supresor de las hormonas tiroideas es decir, la administración de L- T_4 conduce a una marcada reducción de la función tiroidea secundaria a la supresión de la secrección de TSH.

c) Desaparece la acción estimuladora que sobre la función tiroidea tienen algunas situaciones (el estímulo mas usado es la reducción de la temperatura ambiente).

que son histidina, prolina y ac. glutámico (L-piroglutamil-L-histidil-L-prolinamida). Schally y cols (1968) le ha denominado "Thyrotropin Releasing Hormone" (TRH), y se ha extraído de hipotálamo de buey, cerdo, hombre, oveja, (Schally y cols, 1968) etc. Una vez conocida su composición y dado su pequeño tamaño molecular fué muy fácil obtenerlo sintético (Bøler y cols, 1969; Burgus y cols, 1969) y disponer en cantidades comerciales para su uso.

Recientemente Mitnick y Reichlin (1971) desarrollaron un método de medida in vitro de actividad sintetizadora de TRH, utilizando fragmentos de hipotálamo de rata y ultimamente Bassiri y Utiger (1972) han conseguido un método de valoración radioinmunológico de la hormona, acoplando el TRH sintético a albúmina sérica bovina, para la obtención de antisuero específico. Con ambos métodos se ha conseguido demostrar directamente la síntesis de TRH por fragmentos hipotalámicos de rata correspondiente a eminencia media, hipotálamo ventral y dorsal, no encontrándose actividad sintetizadora en otras zonas del sistema nervioso central.

3) PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL TRH.

a) Efectos observados en animales:

Utilizando ratones deficientes en Iodo y tratados con I^{131} , codeína y 1 μ gr de T_4 se ha podido medir la actividad de extractos hipotalámicos libres de TSH inyectados al animal, valorando el aumento de radioactividad plasmática que ocurre a las dos horas. Este aumento de radioactividad a este tiempo es proporcional a la cantidad de TSH liberada por acción del TRH (Redding y cols, 1966). Con esta técnica Schally y cols (1968) han podido valorar la actividad de distintas preparaciones de TRH - porcino y bovino en el ratón. Así pudieron ver respuestas significativas tras la inyección de sólo 1 μ gr de TRH porcino. Encontraron además que dentro de ciertos límites - existe una relación lineal entre la respuesta y el logaritmo de la dosis de TRH inyectado.

Con esta misma técnica Redding y cols (1966) de mostraron que las preparaciones de TRH eran inefectivas en ratones hipofisectomizados y Bowers y cols (1967) que tampoco producían su efecto en animales tratados con dosis elevadas de T_3 o T_4 .

Midiendo directamente TSH plasmática se confirmó también su elevación tras la inyección, en ratas tiroidectomizadas y tratadas con 1 μ gr de T_3 , de preparaciones de TRH de origen porcino, bovino y humano (Bowers y cols, -- 1965).

También se ha valorado el efecto biológico de TRH

midiendo la deplección que produce el TRH de TSH hipofisaria. Ello se pudo demostrar por Redding y Schally ---- (1967) inyectando por vía intravenosa a ratones, dosis de TRH, extraído de cerdo o buey, superiores a 4 μ gr por animal; así dosis de 27 μ gr determinaban una disminución del 60 por ciento de la TSH hipofisaria. Con esta técnica confirmaron también que dosis altas de T_4 impedían que se deplecionara la hipófisis de TSH por efecto del TRH.

b) Efectos observados in vitro:

También el desarrollo de técnicas in vitro confirmó los hallazgos en animales vivos. Así Schally y --- Redding (1967) demostraron que dosis tan pequeñas de TRH como 0,01 μ gr aumentaban significativamente la cantidad de TSH en el medio y que este aumento es proporcional a la cantidad de TRH añadido al medio. Con esta técnica demostraron estos autores también el hecho importante de -- que la adición al medio de dosis de Actinomicina D₁₂ tan altas como 10 μ gr/ml no afectaban a la cantidad de TSH liberada por acción del TRH. Este hallazgo les indujo a pensar que el TRH actúa fundamentalmente estimulando la liberación y no la síntesis de TSH y que la síntesis "de novo" de TSH no es necesaria para que el TRH ejerza su efecto.

Otros trabajos, en cambio, utilizando técnicas de incorporación de aminoácidos in vitro, parecen apoyar

más bien la tesis de que el TRH también estimula la síntesis de TSH por el tejido hipofisario. Así Solomon y -- Mckenzie (1966) observaron que los extractos hipotalámicos aumentaban la incorporación de aminoácidos marcados a la TSH. También Bowers y cols (1967), in vivo, valorando las variaciones en la actividad TSH del suero y de -- las hipófisis de ratones determinados por el TRH sostienen la idea de que éste estimula, tanto la liberación, -- como la síntesis de TSH y de que esta acción estimuladora de la síntesis es inhibida por las hormonas tiroideas, pues no aumentaba el contenido de TSH hipofisario cuando además de TRH en dosis repetidas muy altas se administraba a los ratones 2,7 μ gr T_4 .

In vitro también se ha podido demostrar que es -- necesaria la integridad de las células tirotropas para -- que el TRH produzca su acción. Ello se ha deducido de -- que el TRH no estimula la liberación in vitro (de TSH) a partir de gránulos de TSH aislados ni a partir de los gránulos de TSH existentes en homogenados de hipófisis anterior. Ello podría significar también que el TRH no estimularía la liberación de TSH por rotura de los gránulos de TSH intracitoplasmáticos (Bowers y Lee, 1967).

c) Eliminación de TRH e inactivación por el suero:

Estudios realizados tanto en animales (ratas) -

(Guillemin, 1971) como en humanos (Leppäluoto y cols, - 1972) han evidenciado que el TRH inyectado en vena aparece ya en cantidades valorables por bioensayo en orina a los 5 minutos, con un pico máximo a los 15 minutos. La relación entre la concentración de TRH en orina y plasma entre 15 y 30 minutos es de alrededor de 500, lo que sugiere una incapacidad tubular renal para su reabsorción e incluso su secreción activa por el túbulo. En saliva no se registraron cantidades detectables.

Por otra parte, Bassiri y Utiger (1972) han estudiado, in vitro, la inactivación por el suero humano de la actividad biológica e inmunológica del TRH, aspecto del máximo interés para interpretar algunos hallazgos y precisar algunas características de la fisiología del TRH. Encontraron que la inactivación de su actividad inmunológica era rápida y se producía a una velocidad de un 6,2 por ciento por minuto, cuando se añadía una cantidad tan considerable de TRH como 2 μ gr/ml de suero humano normal. Menores cantidades de TRH se inactivaban más rápidamente y la dilución del suero disminuía esta inactivación. Cuando estudiaron la influencia de la temperatura y pH, vieron que la temperatura óptima para este efecto inactivador era 37 grados y que no ocurría cuando se calentaba el suero a 60 grados durante 60 minutos o se variaba el pH a 3 ó 10. Con ello se pone de manifiesto que el suero humano normal contiene una sustancia (ó sustancias) lábil al calor, al ácido y al álcali, que inactiva la acti

biológica
vidad e inmunológica de una forma similar. Esta inactivación es proporcional al tiempo, a la concentración del suero y a la de TRH.

4) EFECTO DE LA T_4 Y T_3 SOBRE LA RESPUESTA AL TRH.

Tanto los estudios in vitro de Guillemin y cols (1963) y Sinha y Meites (1966) como in vivo de Bowers y cols (1967) y Schally y cols (1968) son demostrativos de que las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) en dosis relativamente altas inhiben el efecto del TRH sobre la liberación de TSH hipofisaria. De los trabajos in vitro antes citados se puede deducir el hecho importante de que las hormonas tiroideas inhiben la liberación de TSH por acción directa sobre la hipófisis, ya que ocurre incubando hipófisis aisladas in vitro.

Bowers y cols (1967) plantean que el modelo más simple para explicar la interacción entre el TRH y las hormonas tiroideas en la hipófisis es aquel en el que estas dos moléculas compiten por los mismos lugares celulares (reactivos). En contra, no obstante, de esta hipótesis, está el hecho de que la liberación de TSH por el TRH ocurre de forma más rápida que la supresión de aquella respuesta por la T_3 . Así el TRH inyectado intravenoso produce una respuesta a los 2 minutos de la inyección , -

mientras que la administración de T_3 intravenoso 5 minutos antes no inhibe el efecto del TRH.

Por otra parte, estudios in vivo por Bowers y cols (1967) e in vitro por Schally y cols (1968) usando inhibidores de síntesis proteica como Actinomicina D, Puromicina y Cicloheximida han demostrado que todos estos agentes no bloqueaban la acción liberadora del TRH sobre la TSH hipofisaria, pero en cambio desaparecía la acción inhibidora de la T_3 y la T_4 sobre dicho efecto liberador de TSH. Todo ello indicaría que la interacción entre TRH y hormonas tiroideas dentro de la hipófisis sería más compleja que el planteamiento teórico de Bowers y cols (1967) y que, como concluyen Schally y cols (1968) al efecto inhibidor de la T_4 y la T_3 sobre la liberación de TSH por el TRH requiere la síntesis de RNA y proteína o ácido nucleico.

Se ha encontrado también por Bowers y cols (1967) una relación cuantitativa para las interacciones de la T_3 o T_4 y el efecto liberador del TRH sobre la TSH hipofisario en ratones, descartándose una relación de todo o nada. In vitro esta relación es más difícil de evidenciar - pues la dosis inhibidora de T_4 y T_3 son muy superiores .

Por otra parte los autores antes citados pudieron demostrar que la acción inhibidora sobre la respuesta liberadora TRH-TSH de una dosis dada de T_4 o T_3 podía vencerse aumentando la dosis de TRH administrado. Este hecho

es de la máxima importancia a la hora de valorar comparativamente estudios realizados midiendo la respuesta de TSH con TRH.

En cuanto a la efectividad comparada de la T_3 y T_4 sobre la liberación de TSH por TRH, parece demostrado que, aún existiendo una acción inhibidora por las dos -- hormonas directamente relacionada con la dosis, la T_3 -- ejerce una acción supresora equivalente a la de T_4 administrada en dosis mas bajas, tanto in vivo como in vitro. Así Bowers y cols (1967) logran en ratones una inhibición completa con 0,3 μ gr de T_3 y parcial con 0,03 μ gr, mientras que con T_4 , en las mismas condiciones, la inhibición completa la logran con 2,7 μ gr de T_4 y parcial con 0,9 μ gr. Ambas hormonas se administraron por via subcutánea.

En humanos Shenkman y cols (1972) demostraron -- que dosis fisiológicas de 50 μ gr de T_3 administradas por via oral, suficientes para elevar los niveles plasmáticos de T_3 por encima de lo normal a los 30 minutos de administradas, inhiban la respuesta de TSH al estímulo con 400 μ gr intravenoso de TRH sintético. Otro hecho importante referido en este trabajo es que sujetos hipertiroideos -- que a las dos semanas de tratamiento con antitiroideos -- habian descendido los valores de T_3 a la normalidad, pero continuaban los valores altos de T_4 en plasma, respondian normalmente al estímulo con TRH.

Del máximo interés en el planteamiento anterior es el trabajo de Escobar del Rey y cols (1972) cuyos datos sugerían fuertemente que al inhibirse la monodesiodación de T_4 a T_3 en hipófisis por el PTU aumentaba la respuesta de TSH al estímulo con TRH. De ello se podría inferir una mayor efectividad de la T_3 en cuanto a la acción inhibitoria de la liberación de TSH por el TRH sintético, pues cuando disminuye el cociente T_3/T_4 en hipófisis aumenta la respuesta de TSH con igual dosis de TRH.

IV - EXPERIENCIA CLINICA CON TRH

A) Estudios clínicos con TRH natural:

El único estudio realizado en humanos con TRH natural fué el de Bowers y cols (1968) quienes usaron una preparación muy purificada de TRH porcino en tres cretinos no tratados. Administraron una dosis de 300 μ gr de TRH porcino, equivalente a 20 μ gr de TRH puro. Observaron una respuesta detectable a los 3 minutos, que aumentaba hasta un pico entre 15 y 30 minutos, y se seguía de un descenso gradual hasta los 120 minutos. De estos resultados se pudo deducir las características generales de la respuesta en humanos y además la falta de especificidad de especie puesto que el TRH porcino que se había demostrado efectivo en el ratón y la rata lo era también en humanos.

B) Estudios clínicos con TRH sintético:

1) RESPUESTA DE TSH A LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE TRH EN SUJETOS NORMALES.

Los distintos autores que han estudiado esta respuesta han utilizado dosis de TRH variables, oscilando entre 6,25 y 5000 μ gr, administradas rápidamente en vena. De todos los trabajos se puede deducir un patron constante de respuesta caracterizado por un ascenso precoz de TSH plasmático evidenciado ya a los 2-3 minutos, un pico máximo a los 15-30 minutos y un descenso posterior de pendiente constante, alcanzándose hacia los 180 minutos valores próximos a los basales. No parecen comparables los valores absolutos de respuesta ni la expresión porcentual de aumento por no serlo los valores obtenidos con el RIA de TSH humano en los distintos laboratorios, y por haberse utilizado dosis tan variables de TRH.

a) Influencia del sexo y edad:

Los datos obtenidos en los estudios iniciales con TRH en humanos sugerian que, a igual dosis, era mayor la respuesta de TSH en las mujeres jóvenes

que en los hombres de la misma edad, así Bowers y cols (1971), Ormston y cols (1971 a y b) y Hall y cols (1972). Otros autores como Haigler y cols (1971) y Snyder y Utiger (1972) también encontraron que la respuesta media de TSH era, con frecuencia, más alta en las mujeres que en los hombres, pero la diferencia no era estadísticamente significativa.

Hall y cols (1972) comparando la respuesta obtenida en 20 hombres y 25 mujeres de edades comprendidas entre 21 y 30 años encuentran respuesta significativamente mayor a las mujeres a todos los tiempos de respuesta, que fueron 20 y 60 minutos.

Recientemente Otsuki y cols (1973) encuentran una mayor elevación de los valores máximos de respuesta de TSH en mujeres que en varones utilizando dosis de 25 y 400 μ gr, pero la diferencia sólo era significativa con dosis de 100 μ gr.

En este sentido Gual y cols (1972) estudiaron la influencia sobre TRH-TSH de 150 μ gr/día de metinil-estradiol administrados durante 6 días a 6 varones. Con ello la respuesta obtenida era de características similares a la de antes de la administración del estrógeno. En todos los test se usaron 500 μ gr de TRH intravenoso.

En cuanto a la influencia de la edad Snyder y

Utiger (1972) encontraron que en varones disminuía significativamente la respuesta con el aumento de edad, valorando grupos de 20-39, 40-59 y 60-79 años y ello no era debido a variaciones de talla y peso. En cambio los mismos autores (1972 a) no encontraron variaciones de la respuesta al TRH en las mujeres en relación con la edad.

Otsuki y cols (1973), sin tener en cuenta el sexo, no encuentran diferencias en los valores medios de máxima respuesta entre el grupo de 22-37 años y el de 71-88.

b) Influencia de la dosis, vía y forma de administración y su repetición en espacios cortos de tiempo:

Karlberg y Almqvist (1972) estudiaron la relación entre la dosis de TRH y la respuesta de TSH plasmática usando dosis crecientes desde 6,25 hasta 400 μ gr en sujetos normales. Estos autores encontraron que la dosis mínima intravenosa capaz de producir una respuesta detectable de TSH plasmática dentro de los 10 primeros minutos era de 12,5 μ gr. En el mayor número de ellos (9 de 12) se obtuvo el máximo incremento de TSH con 100 μ gr y en todos con 200 μ gr intravenoso. Deducen de sus resultados que se pueden usar 50 μ gr de TRH intravenoso como dosis standard suficiente. No encontraron una correlación lineal entre la dosis de TRH administrada y el máximo in

cremento de TSH plasmático. Sin embargo varios autores han referido que dosis intravenosas crecientes de TRH eran capaces de provocar respuestas significativamente más elevadas de TSH cuando se inyectaban a distintos sujetos normales (Haigler y cols, 1971; Fleischer y cols, 1970; Bowers y cols, 1971; Snyder y Utiger 1972). Estos últimos autores encontraron una relación lineal entre dosis de TRH intravenoso de 6,25 hasta 400 μ gr y el máximo Δ TSH plasmático. En cambio 800 μ gr no producían una respuesta mayor que 400 μ gr. Por ello recomiendan esta dosis como standard.

Recientemente Otsuki y cols (1973) encuentran que la elevación media máxima de TSH plasmática estaba relacionada de forma lineal con el logaritmo de la dosis de TRH entre 50 y 400 μ gr intravenoso. Por otra parte no parece influir sensiblemente sobre la liberación de TSH, medida por la altura del pico máximo respuesta y las características generales de ésta, la administración en perfusión intravenosa en relación con la administración rápida por la misma vía, (Hershman y Pittman, 1970; Gual y cols, 1972). Administrado en perfusión se observa el pico de máxima respuesta a los 30 minutos, coincidiendo con el final de la administración de TRH.

González-Bárcena y cols (1973) administrando 1600 μ gr de TRH por vía intravenosa de forma aguda y

en perfusión, durante 4 horas, observaron que el valor - medio del pico de máxima respuesta obtenido con perfu-- sión era el doble que el obtenido con inyección aguda de la misma dosis.

La administración por vía oral de TRH sintético es también efectiva sobre la liberación de TSH, tanto en ratones (Vale y cols, 1970) como en humanos (Hershman y Pittman, 1970, 1971) (Bowers y cols, 1971). En general - la respuesta a una dosis de TRH por vía oral es más pro- longada que por vía intravenosa, observándose el pico de máxima respuesta 2-5 horas después de su administración. También por vía sublingual es efectivo el TRH sintético, según demostraron Wagner y cols (1971). Bowers y cols -- (1970) confirmaron que en el ratón es también efectivo - por vía subcutánea, pero no por vía intramuscular; mien- tras que en humanos el TRH sintético se ha demostrado e- ficaz, en cuanto a la respuesta de TSH, también por vía intramuscular (Saito y cols, 1971):

La reiteración de una misma dosis en periodos - cortos de tiempo -días sucesivos por ejemplo- al mismo - paciente, determina una menor respuesta de TSH (Haigler y cols, 1971). Resultados comparables se obtienen cuando se reiteran las administraciones, pero aumentando progr_e sivamente las dosis de TRH. Así Bowers y cols (1971) in- yectando a los mismos sujetos dosis crecientes sucesivas hasta de 800 µgr intravenoso, obtenían menor o iguales -

respuestas que con 25 μ gr. Idénticos resultados obtuvieron Gual y cols (1972) administrando dosis crecientes de 50, 500 y 1500 μ gr a varones normales, incluso con intervalo de una semana.

Una de las explicaciones sugeridas para este hecho es que el incremento que ocurre, con cada dosis de TRH, en los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas - puede ser en parte responsable de la menor respuesta hipofisaria con la dosis siguiente (Gual y cols 1972). Se crearía una situación refractaria hipofisaria durante un periodo de al menos 10-14 días. Este tiempo corresponde con el observado por Odell y cols (1967) que se necesita para que en sujetos hipotiroideos tratados con T_4 , al suspender su administración, se encuentre TSH detectable en plasma.

c) Especificidad de la respuesta hipofisaria al estímulo con TRH sintético:

Después de la administración de TRH sintético - se ha encontrado una elevación tardía en los niveles de GH en plasma por varios autores. Así Anderson y cols (1971) encontraron una discreta elevación en los valores medios de GH entre 120 y 180 minutos después del TRH, pero no era estadísticamente significativa, a pesar de valorarla en 80 sujetos controles.

Fleischer y cols (1970) encontraron respuesta de GH tras la inyección de 250 μ gr de TRH intravenoso en 2 sujetos controles de 18 estudiados y en uno de estos - dos aumento también significativo de cortisol plasmático, atribuyéndolo al stress determinado por el test.

Kastin y cols (1971) y Ormston y cols (1971) no encontraron ninguna elevación de GH tras el estímulo -- con TRH, y Karlberg y Alqvist (1972) encontraron aumento de la liberación de GH con TRH sintético en el 18 por -- ciento de los test realizados en sujetos controles, no - observando cambios en los valores séricos de glucosa, co - lesterol e insulina.

Irie y Tsushima (1972) no encontraron respuesta de GH en los sujetos controles, pero fué evidente ésta - en los sujetos acromegálicos y pacientes con gigantismo. Schalch y cols (1972) encontraron también respuesta signi - ficativa de GH en 10 de 11 pacientes acromegálicos tras - TRH. Recientemente González-Barcena y cols (1973) han en - contrado también respuesta significativa de GH en 7 de 8 sujetos con insuficiencia renal a los que administraron - TRH.

A pesar de estos datos, la respuesta esporádica no significativa de GH en algunos sujetos controles con - TRH sintético, se ha considerado como indirecta, no espe - cífica y determinada por mecanismos desconocidos. No obs -

tante González-Barcena y cols (1973) después de observar la liberación de GH también en pacientes con insuficiencia renal, acaban aceptando la posibilidad de que el tripeptido TRH sea capaz de estimular también el release de GH en algunas condiciones patológicas.

Por los datos utilizables hasta ahora parece -- haber una mayor unanimidad en la ausencia de respuesta - liberadora de LH y FSH al estímulo con TRH sintético --- (Anderson y cols, 1971) (Kastin y cols, 1971) (Ormston y cols, 1971).

Por lo que respecta a las variaciones al efecto del TRH sobre el Cortisol plasmático se recogen datos -- contradictorios de la literatura. Así algunos autores como Anderson y cols (1971) parecen encontrar un cierto -- descenso de los valores de cortisolemía. Otros como Kastin y cols (1971) y Ormston y cols (1971), no encuentran variaciones. Por el contrario, hay autores que han encontrado elevaciones inconstantes o leves (Fleischer y cols, 1970) (Karlberg y cols, 1971a).

En todos los casos, sobre todo en los que se ha encontrado elevación del cortisol plasmático, se ha in--terpretado también como un efecto inespecífico determinado probablemente por el stress de la prueba.

Por lo que respecta a la liberación de prolactina

por el TRH, se describió inicialmente in vitro por - - - Tashjian y cols (1971), usando cultivos de células tumorales hipofisarias de rata, que el TRH estimulaba la liberación de prolactina. Posteriormente, fue confirmado en humanos adultos por La Bella y Vivian (1971), Bowers y cols (1971) y Jacobs y cols (1971). También se ha precisado que la respuesta de prolactina al TRH era significativamente más elevada en las mujeres que en los hombres - - (Bowers y cols, 1971). Respuesta constante de prolactina con TRH se ha referido por Kaplan y cols (1972) tanto en niños normales, como en enanos con defecto aislado de GH, como en enanos con hipotiroidismo de causa hipotalámica. Es de destacar el hallazgo de Bowers y cols (1971) de que en los hipertiroideos no tratados no hubo respuesta ni de TSH ni de prolactina y que son necesarias dosis más bajas de T_4 para suprimir la respuesta de TSH que la de prolactina.

d) Variación de los niveles de hormonas tiroideas tras estímulo con TRH:

En los trabajos iniciales usando TRH intravenoso no se encontraron variaciones significativas de los valores de T_4 (Anderson y cols, 1971). Sin embargo, Karlberg y Almqvist (1972) encontraron elevación significativa de PBI a las dos horas, con dosis a partir de 12,5 μ g intravenoso y a las 6 horas también con sólo 6,25 μ g intrave-

noso administrados a sujetos normales. Ormston y cols -- (1971) consiguieron elevación significativa de PBI con - valor máximo a las 4-6 horas, tras la administración de 40 mgr de TRH por via oral. González-Barcena y cols (1973) observaron elevación del PBI entre 1 y 2 horas despues - de perfundir TRH intravenoso durante 4 horas y un pico - de máximo ascenso 5-6 después de TRH intravenoso en admi - nistración aguda; en ambos casos administraban 1600 μ gr de TRH, y el ascenso máximo del PBI era similar para am - bas formas de administración.

e) Influencia de drogas y otras hormonas sobre - la liberación de TSH por el TRH:

Corticoides. Haigler y cols (1970) observaron ya que la administración de 2 mgr cada 6 horas durante dos - dias de Dexametasona a sujetos con hipotiroidismo prima - rio reducía al 66 por ciento los niveles basales plasmáti - cos de TSH, pero no influía sobre la respuesta de TSH - - tras TRH intravenoso. Wilber y Utiger (1969) encontraron que en los sujetos tratados durante largo tiempo con do - sis bajas o durante un corto plazo de tiempo con dosis - altas o enfermos con síndrome de Cushing, la respuesta - de TSH al TRH era más baja de lo normal o estaba abolida. En cambio los sujetos tratados durante poco tiempo con - dosis bajas o intermitentes tenían respuesta normal. Al aumentar las dosis de TRH administradas obtuvieron res -

puesta normal en los tratados por largo tiempo con dosis bajas o durante un plazo corto con dosis altas. Hershman y cols (1970) encontraron respuesta normal de TSH en pacientes con síndrome de Cushing administrando 500 μ gr de TRH.

De todos estos datos se puede concluir una cierta discordancia en los resultados sin que se puedan explicar por un mecanismo evidente. Así Hailer y cols (1970), deducen que la Dexametasona inhibe la liberación de TSH a través de una acción hipotalámica, mientras Otsuki y cols (1973) sugieren que los glucocorticoides durante corto tiempo y a dosis bajas inhibirían únicamente la secreción de TRH endógeno, mientras que a dosis altas o bajas durante largo tiempo tendrían también una acción inhibidora a nivel hipofisario.

L-dopa. Spaulding y cols (1972) encontraron que en pacientes parkinsonianos tratados con L-dopa la respuesta de TSH a la inyección intravenosa de 500 μ gr de TRH -- era significativamente inferior que la obtenida en otro grupo de pacientes parkinsonianos no tratados. No encontraron variaciones en los niveles de T_4 plasmática. Boyd y cols (1971) tampoco encontraron variaciones de T_4 y T_3 séricas en parkinsonianos tratados con L-dopa.

Bloqueantes y estimuladores adrenérgicos. Woolf y cols (1972) estudiaron las variaciones provocadas por el isoproterenol, la fentolamina, la norepinefrina y el

propranolol sobre el TSH, GH y Cortisol plasmático basales, y sobre la respuesta de estas tres hormonas al TRH. La administración aguda en perfusión de todas estas drogas no modifica ni los valores basales ni la respuesta de TSH al TRH sintético en relación con la obtenida tras perfusión de salino.

Teofilina. Faglia y cols (1972) han observado en humanos que la administración aguda de Teofilina incrementa significativamente la respuesta de TSH al TRH, sin afectarse los valores basales de TSH. Estos datos están de acuerdo con los hallazgos de Wilber y cols (1969) de que la adición de Dibutiril-AMP_C al medio de incubación conteniendo hipófisis de rata, aumenta la liberación de TSH -- con TRH, pues es sabido que la Teofilina aumenta la concentración intracelular de AMP-cíclico al bloquearse su hidrólisis por inhibición de la fosfodiesterasa. También Steiner y cols (1969) habían demostrado que la adición de Teofilina al medio de incubación determinaba un aumento de la concentración de AMP-cíclico en las hipófisis de rata, al mismo tiempo que una liberación mayor de TSH al medio.

Medroxiprogesterona. Schalch y cols (1972) estudiaron la respuesta de TRH en cuatro acromegálicos antes y después de uno o más meses de tratamiento con Medroxiprogesterona. Las respuestas obtenidas no se influyeron significativamente por la administración de Medroxipro--

gesterona.

Influencia de la GH sobre la liberación de TSH - por el TRH sintético. Root y cols (1970) observaron que la administración de HGH provoca un descenso de los valores de TSH plasmático en pacientes hipotiroideos. No se descartaba en ello la posible influencia de la prolactina que contenga la HGH administrada. Con este conocimiento previo Root y cols (1973) valoraron la posible influencia de la administración de HGH sobre la liberación de TSH -- por el TRH. Observaron que la respuesta de TSH durante la administración de HGH a 10 sujetos con edades de 6 a 19 años no determinaba variaciones en los niveles de TSH basal, pero disminuía significativamente su respuesta al -- TRH. Esta inhibición desaparecía unos 14 días después de la supresión de la HGH. En este grupo, 8 de ellos con deficiencia de GH endógena, la respuesta basal al TRH era similar a los valores obtenidos en controles. Observaron también que durante el tratamiento con HGH no variaban los valores séricos de T_4 , pero sí aumentaban los valores de T_3 , persistiendo después de interrumpir el tratamiento.

Estos datos no permiten decir nada del mecanismo por el que ocurre esta inhibición. Se baraja la posibilidad de que la TSH contaminante de la HGH justifique el aumento proporcional de T_3 y este aumento frene la -- respuesta hipofisaria parcialmente. En este sentido puede

ser valorable tambien que Martin y cols (1972) no encontraron respuesta significativamente distinta de los controles en 2 sujetos con enanismo GH privo de causa hipotalámica y con función tiroidea baja.

2) RESPUESTA DE TSH CON TRH EN DISTINTAS SITUACIONES PATOLOGICAS CLINICAS, PRIMARIAMENTE TIROIDEAS.

a) Hipotiroidismo primario:

En todos los trabajos realizados se encuentra en esta situación además de TSH basal elevada, una respuesta que valorada en $\mu\text{U/ml}$, es decir, en valor absoluto, es muy superior a la de los sujetos controles, pero que calculada en por ciento de aumento con respecto al valor basal es inferior a la de estos (Bowers y cols - - 1968; Fleischer y cols, 1971; Hershman y Pittman, 1970; Haigler y cols, 1971; Ormston y cols, 1971a), Gual y cols, 1972). Todos los autores han encontrado tambien que la respuesta en estos sujetos es más prolongada que en los controles. Ello se ha intentado explicar por un aumento de la vida media de TSH encontrada en los hipotiroideos (Odell y cols, 1967).

En todos estos pacientes la administración de hormonas tiroideas no sólo disminuye los valores de TSH basal sino que disminuye tambien o bloquea, dependiendo

de la dosis, la respuesta al TRH.

Chaussaî y Job (1972) analizando la respuesta - obtenida en niños hipotiroideos con TRH sugieren que tan to los valores basales como la respuesta son mas eleva-- dos en los niños que en los adultos hipotiroideos.

b) Hipertiroidismo primario:

En todos los estudios realizados explorando la - respuesta de TSH al TRH en sujetos con hipertiroidismo -- primario no se han encontrado nunca elevaciones de TSH -- tras el estímulo. Datos confirmatorios y coincidentes de este hecho se pueden recoger de Hershman y Pittman (1970, 1971), Beckers y cols (1971), Haigler y cols (1971), - - Ormston y cols (1971) Gual y cols (1972).

Es preciso tener en cuenta a la hora de valorar estos datos que lo único cierto es que no se obtiene res puesta detectable, sin afirmarse que ella no exista, debido a que pudieran existir variaciones en los niveles - de TSH, con respecto al valor basal, por debajo de los - límites de sensibilidad del método radioinmunológico.

En las publicaciones revisadas no se suele espe cificar la naturaleza del tiroides hiperfuncionante, va- lorando la existencia o no de respuesta según se trate -

de bocios difusos, adenomas tóxicos o bocios nodulares - hiperfuncionantes. Tampoco se recoge ningún dato obtenido con el test TRH-TSH en las situaciones, que Demester - Mirkine y Ermans (1967) llaman nódulos "calientes" eutiroides, también llamados nódulos "secretorios autónomos", nódulos que inhiben parcialmente al resto del tiroides - pero manteniéndose una función tiroidea periférica normal.

El test de TRH-TSH tiene el máximo interés en el diagnóstico de hiperfunción tiroidea, pues la sola medida de valores basales no distinguía entre valores normales y valores más bajos, dado que los niveles normales están ya en el límite inferior de sensibilidad del método. La existencia por tanto de valores basales bajos y ausencia de respuesta al TRH, junto a signos clínicos de hiperfunción serán confirmatorios de esta y de su naturaleza primariamente tiroidea.

Punto de discusión importante es la respuesta - obtenida en hipertiroideos después de distintos tratamientos. Beckers y cols (1972) estudian la liberación de TSH por el TRH en 10 sujetos con enfermedad de Graves a los 6 meses de tratamiento con antitiroideos o radioiodo, cuando no presentaban ya signos de hiperfunción tiroidea, encuentran que en estos pacientes no hubo respuesta de TSH a pesar de tener unos valores de PBI y T_4 dentro de límites normales. Dado que encontraron valores de T_3 muy

superiores a los de los controles, atribuyen esta falta de respuesta a dichos valores elevados. De ello se puede deducir que se mantiene la tesis planteada por los mismos autores (1972) de que existe una relación inversa entre la tasa de hormonas tiroideas circulantes y la respuesta hipofisaria al TRH.

En cuanto al valor del test para el diagnóstico de hiperfunción es de interés reseñar los datos de Lawton y cols (1971) quienes exploraron la respuesta de TSH tras 200 μ gr de TRH en dos pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Graves normofuncionante. En ninguno de los dos casos obtuvieron respuesta valorable de TSH, a pesar de tener valores de T_3 , T_4 , captación de T_3 por la resina e índice de T_4 libre dentro de valores normales; - - había sido negativo el test de supresión con T_3 . Según -- estos autores, este hallazgo quitaría valor al test en -- cuanto fundamental para sentar el diagnóstico e indicar -- la terapeutica de situaciones hiperfuncionantes, puesto -- que puede existir ausencia de respuesta al TRH y falta de supresibilidad con T_3 en presencia de niveles hormonales circulantes normales.

c) Bocios normofuncionantes:

De los datos referidos valorando TSH basal en pa-
cientes con hiperplasia tiroidea difusa o bocios nodula--

res eutiroides esporádicos, se deducen conclusiones algo discordantes. Así Jaquet y cols (1971) en 23 bocios - de estas características encontraron valores basales de TSH normales. Lemarchand-Beraud y cols (1969) en cambio han referido valores de TSH mas elevadas que los controles en las hiperplasias difusas y elevación todavía más evidente en los bocios nodulares, ambas situaciones con normofunción tiroidea. Beckers y cols (1969) por otra parte encontraron valores normales en los bocios nodulares y elevados en las hiperplasias difusas.

Midiendo la respuesta de TSH al TRH Chaussain - y Job (1972) en 9 bocios juveniles normofuncionantes -- encontraron que 5 de ellos respondieron con valores comprendidos dentro de los límites normales y 4 de ellos - con valores muy superiores, aunque estos 4 tenian un PBI en el límite inferior de la normalidad, no descartándose la existencia de cierta hipofunción por dishormonogénesis.

3) RESPUESTA AL TRH EN PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFISARIA.

La variedad y escasez de patologia de esta localización hace difícil una clasificación de los resultados obtenidos con TRH en estos pacientes. De forma global se pueden resumir las alteraciones de la secreción de TSH, -

tanto por defecto como por exceso y los resultados obtenidos en otros procesos de esta localización.

a) Hipotiroidismo secundario y terciario:

La existencia de hipotiroidismo y TSH baja eran los datos fundamentales para el diagnóstico de hipotiroidismo no primario, sin poderse precisar la etiología hipofisaria o suprahipofisaria del fallo. La introducción del TRH sintético en clínica humana ha permitido separar estos dos grupos de patología no primaria según que ocurra o no respuesta de TSH al TRH administrado. Cuando la patología es hipofisaria habiendo funcionalismo tiroideo y TSH basal bajos, no ocurre respuesta de TSH al estímulo con TRH. Ello puede ocurrir junto al defecto de otras hormonas hipofisarias -panhipopituitarismo- o como defecto selectivo de la hormona tirotrópica. Así se ha confirmado ausencia de respuesta en el síndrome de Sheehan y en crecimientos y destrucciones hipofisarias tumorales o terapéuticas (Fleischer y cols, 1970 y 1972; Hershman y Pittman, 1970; Anderson y cols, 1971; Hall y cols, 1972), pudiéndose interpretar en algunos casos también la respuesta como expresiva de mayor o menor eficacia en actuaciones terapéuticas hipofisarias. Así de los datos de Hall y cols (1972) deducen los autores que una terapéutica efectiva de la acromegalia se acompañaba invariablemente de una disminución o ausencia de TSH hipofisaria -

valorada por la respuesta al TRH.

Dentro del grupo de hipotiroideos no primarios se ha definido perfectamente un grupo en el que con hipofunción tiroidea no primaria y valores basales normales o bajos de TSH se obtiene respuesta de TSH tras la inyección de TRH de características similares a la curva obtenida en controles (Costom y cols, 1971; Hall y cols 1972; Schalch y cols, 1972; Shenkman y cols, 1972; Kaplan y cols, 1972). La interpretación más razonable de este hallazgo que hacen los autores es que se trataría de fallos en la producción hipotalámica de TRH o de llegada de la hormona a la hipófisis, con lo que faltaría al estímulo liberador de TSH. Dentro de este grupo se recogen algunos casos en la literatura de tumores hipofisarios con hipotiroidismo no primario, con TSH basal baja pero con respuesta normal al estímulo con TRH. Así Hall y cols (1972) valorando la respuesta retrasada de algunos tumores hipofisarios sometidos a tratamiento local sugieren que ello ocurra por la disfunción hipotalámica o daño vascular que suponga la actuación terapéutica. Faglia y cols (1971) estudian la respuesta en 14 tumores hipofisarios. De 4 que presentaban hipotiroidismo no primario respondieron normalmente al TRH 2 de ellos, uno respondió con curva superior a la de controles y más prolongada, y sólo uno presentó una respuesta disminuida. De ello deducen que el hipotiroidismo que se puede presentar en los tumores hipofisarios puede ser --

tambien de causa hipotalámica.

En cambio Fleischer y cols (1972) estudiando 4 hipotiroidismos no primarios con tumor hipofisario no encuentran respuesta de TSH con TRH en ninguno de ellos, igual que en el síndrome de Sheehan. Obtienen en cambio respuestas similares a las descritas en el fallo funcional hipotalámico en 5 sujetos diagnosticados de panhipopituitarismo idiopático. Dado que se han descrito casos de panhipotalamismo (Martin y cols, 1972; Costom y cols, 1971; Kaplan y cols, 1972) con hipotiroidismo y TSH baja, en los que ocurrió respuesta normal al estímulo con TRH, como hemos visto, parece lógico interpretar, en los tumores de hipófisis, como mecanismo más probable el de una interrupción vascular de la conexión hipotálamo-hipofisaria, mientras que en el panhipotalamismo idiopático sería un defecto congénito de producción de la hormona hipotalámica.

De todo ello se deduce que la utilización clínica del TRH permite diferenciar las causas hipofisarias de las suprahipofisarias responsables de un fallo tiroideo no primario, como ya demostraron claramente Costom y cols (1971).

La respuesta en las hipofunciones tiroideas terciarias parece ser similar o algo superior a la de los controles y con tendencia a ser algo retrasada. En algún

caso se ha encontrado respuesta excesiva con respecto a la de los controles. Faglia y cols (1971) estudiaron la vida media y el clearance plasmático de TSH en 2 sujetos con respuesta al TRH de este tipo. En ambos pacientes los dos parámetros estaban dentro de la normalidad: 49 y 56 minutos de $t_{1/2}$ y 50 y 39 ml de clearance, siendo los valores medios obtenidos en controles de 53 minutos y 44 ml de plasma.

b) Hipertiroidismo secundario y terciario:

Se han descrito ya algunos casos con demostración evidente de hiperfunción tiroidea de causa hipotálamo-hipofisaria. Ello ha sido posible gracias al Radioinmunoensayo de TSH que discrimina específicamente esta hormona del LATS, cosa que no ocurría con el bioensayo. A estos casos les caracterizan la existencia de signos clínicos de hiperfunción tiroidea, con niveles hormonales elevados en plasma y presencia de TSH elevada.

Así Hamilton y cols (1970) descubrieron un caso, el primero en que la determinación de TSH se hizo por método Radioinmunológico, y todos los datos fueron expresivos de que el adenoma cromóforo era el responsable de la hiperfunción tiroidea. Previamente se habían descrito otros dos casos en que con determinación biológica (Jailer y Holub, 1960; Lamberg y cols, 1969) habían ob-

servado elevación de TSH en pacientes hipertiroideos con adenoma hipofisario. El tratamiento del adenoma en ambos casos curó la hiperfunción tiroidea y descendió los niveles plasmáticos de TSH.

Recientemente Emerson y Utiger (1972) han referido el caso de una enferma con hipertiroidismo y TSH -- plasmática elevada, en ausencia de tumor hipofisario. La administración de T_3 disminuía discretamente los niveles de TSH plasmática y la captación de Radioiodo; la administración de Metimazole en cambio aumentaba significativamente dichos niveles de TSH. La administración de Dexametasona reducía rápidamente, aunque de forma transitoria, la TSH sérica. Dado que tras la administración de TRH no obtuvieron aumento de TSH los autores concluyen que este hipertiroidismo era producido por excesiva secreción de TRH, es decir, se trataría de un hipotiroidismo terciario.

c) Experiencia con TRH en otros procesos patológicos hipotálamo-hipofisarios (con función tiroidea normal):

En la Acromegalia se han obtenido respuestas muy diversas. Así Gual y cols (1972) en un caso obtuvo una respuesta algo superior y en otro algo inferior a los límites de respuesta de los controles. En la serie extensa

de Hall y cols (1972) de 35 pacientes con acromegalia, - de los 9 no tratados, 4 no respondieron al TRH, 4 respon dieron normalmente y 1 tuvo una respuesta mas elevada -- que los controles. Ninguno de ellos era hipotiroideo. En el grupo de tratados la gran discordancia de respuestas es atribuible a las distintas actuaciones terapeuticas.- Es de destacar en estos datos que los 4 que no respon dieron eran tambien eutiroides, sugiriéndose la posibilidad de que la producción excesiva de GH inhiba de alguna forma la respuesta al TRH.

Shalch y cols (1972) estudian la respuesta de - TSH en 19 acromegálicos, 13 de ellos no tratados, inyec- tando 400 μ gr de TRH intravenoso. Encuentran respuesta - similar a la de los controles en 16 de ellos y sólo en 2 de los tratados no hubo respuesta y en un tercero de los tratados ésta fué mínima. Parece deducirse, por tanto, - que la respuesta en los acromegálicos es muy variable. - Irie y Tsushima (1972) refieren, en pacientes acromegálicos, una significativa menor respuesta, aunque los datos no son muy valorables porque 7 de los 11 sujeto s estudiados habian recibido ya actuaciones terapéuticas sobre su hipófisis. Sí merece la pena referir de este trabajo, el que en uno de los pacientes, después de tratamiento quirúrgico y con hipotiroidismo, se obtuvo una respuesta -- normal de TSH. Ello significaría una causa hipotalámica de su hipofunción tiroidea por el propio adenoma o por - la actuación quirúrgica.

En adenomas cromófobos no hiperfuncionantes con eutiroidismo Schalch y cols (1972) estudian la respuesta al TRH en 6 adenomas cromófobos no funcionantes, 3 de -- ellos no tratados y los otros 3 con tratamiento quirúrgico previo. En 2 de los no tratados no obtuvieron respuesta, y en el otro una respuesta disminuida. En cambio, de los 3 que habían tenido tratamiento quirúrgico previo, - en 2 obtuvieron una respuesta excesiva, que además tenían valores basales altos, y retardada en el otro, que tenía valor basal de TSH normal.

Hall y cols (1972) en un grupo que incluía adenomas hipofisarios no funcionantes encuentra una gran -- variedad de respuestas, en algunos normal, otros disminuida o nula y en algunos respuesta tardía. Faglia y cols (1971) en 4 adenomas cromófobos no funcionantes obtuvieron en todos una respuesta al TRH dentro de límites normales. Fleischer y cols (1972) estudian 18 adenomas hipofisarios. De ellos 8 (40 por ciento) tenían un pico de -- máxima respuesta significativamente inferior al obtenido en controles, mientras los otros 10 respondieron cuantitativamente de forma similar a los controles.

En el síndrome de Cushing Hershman y Pittman -- (1970) encontraron respuesta normal de TSH en un paciente con enfermedad de Cushing administrando 1000 μ gr de -- TRH intravenoso. Haigler y cols (1971) refieren un caso de enfermedad de Cushing en el que obtuvieron respuesta

normal tras administrar 1000 μ gr intravenoso de TRH. - Hall y cols (1972) estudiaron también un enfermo con enfermedad de Cushing que no respondió al TRH aún con función tiroidea normal; en cambio sí observaron respuesta, aunque algo disminuida, a los 18 días de suprarrenalectomía bilateral. Ello sugiere ^{que} un aumento prolongado de cortisol circulante puede suprimir la acción del TRH.

En el síndrome de Nelson, Gual y cols (1972) encontraron respuestas muy discordantes, elevadas en algunos casos y abolida en otros, aunque los autores lo relacionan con la variedad de situaciones terapéuticas en -- que estaban.

En el craneofaringioma, aún con función tiroidea normal, Gual y cols (1972) encontraron respuesta muy elevada en un caso, en cambio Fleischer y cols (1970) y --- Hershman y Pittman (1970) y Faglia y cols (1971) encontraron en todos respuestas normales.

Tampoco se han podido sacar conclusiones concordantes de la valoración de respuesta al TRH en pacientes con desordenes gonadales genéticos, ni hipogonadismo hipogonadotrófico ni otros procesos congénitos (Gual y cols 1972) ni en síndromes de galactorrea-amenorrea (Chiari--Frommel y Forbes-Albright) (Schalch y cols 1972).

En varios estudios se ha valorado la respuesta-

al TRH de pacientes con enanismo GH privo. En aquellos - pacientes con función tiroidea normal se ha encontrado - respuesta también normal de TSH. En otros con hipotiroidismo se ha podido confirmar casi siempre la causa hipotalámica del proceso (Costom y cols, 1971; Martin y cols 1972; Gual y cols, 1972).

En los pacientes con patología hipotalámica las respuestas son también muy poco uniformes. Así Hall y -- cols (1972) de 15 pacientes con patología de esta locali- zación encuentra respuestas normales en 7 de ellos, aun- que en 5 el valor de respuesta era mayor a los 60 que a los 20 minutos, siendo este hecho también evidente en -- otros 7 con respuesta muy disminuida. De ello deducen -- los autores que la existencia de una respuesta retardada, con pico máximo tardío, parece característico de las le- siones hipotalámicas. En el grupo estudiado, tres de los pacientes con respuesta de TSH normal, presentaban hipotiroidismo, lo que sugiere la causa hipotalámica de este, así como en 5 de los 7 que presentaban respuesta disminu- da. Los autores deducen de este hallazgo que la menor - respuesta de TSH en estos pacientes es el resultado de - un fallo prolongado en la estimulación de las células ti- rotropas por el TRH. Así mismo la respuesta retrasada la interpretan como una necesidad de tiempo del TRH para es- timular la síntesis de TSH.

4) EFECTOS SECUNDARIOS DE LA INYECCION INTRAVENOSA DE TRH.

Desde los primeros ensayos se han venido refiriendo por todos los autores mínimos efectos secundarios, casi constantes, tras la administración de TRH sintético -- -- (Hall y cols, 1970) (Fleischer y cols, 1970)(Hershman y -- Pittman, 1970) (Haigler y cols, 1971) (Gual y cols, 1972) (Ormston y cols, 1971). Estas manifestaciones son más evidentes cuando se administra por via intravenosa en inyección rápida. Ocurren en los 30 a 60 segundos despues de la inyección y nunca duran más de 3 minutos. No se ha demostrado relación clara entre su aparición y la dosis de TRH administrada, ni con la patologia que padece el enfermo al que se inyecta, ni con el sexo ni otros factores. Es de -- destacar que ningún autor refiere complicaciones importantes (Anderson y cols, 1971).

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

En toda la exposición que antecede se han tratado de exponer algunos conceptos básicos en cuanto al significado funcional de la TSH, y los factores que regulan su secreción, estudiados tanto mediante la valoración basal de la hormona, como midiendo su secreción tras estímulo con TRH exógeno, en situaciones fisiológicas y patológicas.

Para la valoración de TSH sérica se utilizaron inicialmente métodos biológicos que en base a su menor sensibilidad y especificidad fueron superados por los Radioinmunológicos (RIA). La utilidad de estos últimos también se veía menguada porque, dada su sensibilidad, no permitían separar valores normales de bajos a pesar de haberse llegado a obtener por nosotros una sensibilidad de 1,5 μ U/ml.

La posibilidad de disponer de TRH sintético apareció como un elemento fundamental para superar esa limitación antes referida del RIA de TSH humano, pues era posible conseguir elevaciones de TSH sérica perfectamente medibles, después de su administración por distintas vías.

Los primeros trabajos realizados utilizando TRH sintético (Bowers y cols, 1971; Gual y cols, 1972) persiguieron dos objetivos fundamentales: por un lado describir las características de la respuesta en distintas situaciones fisiológicas y patológicas; por otro estudiar la especificidad de la respuesta hormonal. En muy pocos trabajos - (Fleischer y cols, 1972) se intentaba una interpretación de la respuesta, casi siempre en el sentido de que ésta signi-

ficaba una medida de la reserva de TSH hipofisaria. Nuestros conceptos sobre la fisiología del eje hipófisis-tiroides -- nos situaban en una postura crítica frente a tal interpretación y por ello hicimos nuestro planteamiento.

Deducíamos de la literatura, según los datos antes expuestos, que la hipófisis es un tejido extraordinariamente sensible, en su función tirotrópica, a las variaciones de efectividad metabólica de las hormonas tiroideas. Así es evidente un aumento de TSH sérica cuando disminuye la secreción de hormonas tiroideas o cuando aumentan sus exigencias periféricas. Por otra parte también era evidente que dicha regulación, exceptuadas algunas situaciones concretas, tiene lugar a nivel hipofisario y que el mecanismo de dicha regulación, al menos tras administración aguda, parece ser su influencia sobre la liberación de TSH, siendo menos evidente su influjo sobre la síntesis de dicha hormona hipofisaria.

Por otra parte también era evidente que para valorar la situación funcional tiroidea no es suficiente el conocimiento de los niveles totales de hormonas tiroideas circulantes (PBI, T_4 total, T_3 total) y en algunos casos ni -- siquiera el de los niveles de T_3 y T_4 libres, considerados como niveles hormonales efectivos. Para sostener esta afirmación bastará recordar el esfuerzo constante, todavía no conseguido, por encontrar una valoración hormonal que realmente sea expresiva de la situación funcional tiroidea.

Si a todo lo anterior añadimos que la administra-

ción de TRH exógeno influía, de forma segura, sobre la liberación de TSH, y recordamos que dicha liberación estaba regulada por los niveles de hormonas tiroideas efectivas, parece razonable nuestro planteamiento de que la valoración de la respuesta de TSH a una dosis de TRH significaba una medida de la situación metabólica tiroidea. Independientemente de los niveles hormonales circulantes nosotros podríamos valorar de esta forma la efectividad funcional de dichas hormonas.

Este planteamiento verdaderamente básico, era viable aplicarlo en dos sentidos fundamentales: de un lado en el campo del diagnóstico clínico, con lo que se superarían las grandes limitaciones de casi todas las técnicas diagnósticas manejadas hasta la actualidad. De otro lado nos permitiría disponer de un medio básico para realizar nuevos -- planteamientos experimentales encaminados a conocer mejor la fisiología de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, campo, como casi todos, en que todavía persisten muchos interrogantes.

En la presente tesis se llevó este planteamiento a los dos amplios campos antes referidos, trabajando siempre en humanos.

Gracias al planteamiento antes expuesto hemos podido abordar los siguientes objetivos:

- 1) Analizar cualitativa y cuantitativamente la -

respuesta de TSH en sujetos controles. Precisar la influencia que sobre ella determinan el sexo y la distinta situación hormonal de las dos fases del ciclo menstrual en la mujer.

2) Valorar la respuesta de TSH con TRH en alteraciones primarias del tiroides, intentando sobre todo definir funcionalmente las situaciones clínicamente no claras. Ello nos permite el establecimiento de dos situaciones nuevas: el hiper y el hipotiroidismo preclínicos.

3) Ver la influencia de las hormonas tiroideas, T_3 y T_4 , sobre el efecto liberador de TSH por el TRH, tanto en situaciones de normafunción tiroidea, como en administración terapéutica sustitutiva.

4) Estudiar el mecanismo y significado diagnóstico y de control terapéutico del test de supresión de la captación tiroidea por T_3 .

5) Valorar la utilidad diagnóstica del test de TRH-TSH para precisar la situación funcional de los pacientes contaminados por Ioduro, en los que el mayor número de las pruebas convencionales no son fidedignas.

6) Crear un modelo experimental basado en la inhibición de la desiodación por el PTU de la T_4 y la T_3 en pacientes tratados sustitutivamente con una de las dos hormo-

nas, y estudiar el significado funcional de cada una de ellas,

7) Dado que la hipófisis de los pacientes hipertiroideos no deberán responder al TRH, estudiar la cronología y características de la respuesta hipofisaria después de suprimir el tiroides, fuente autónoma de secreción de hormonas tiroideas. Para ello se han estudiado pacientes con nódulos autónomos hiperfuncionantes a los que se hacía extirpación quirúrgica de dicho tejido. Se ha escogido el tratamiento quirúrgico porque al ser más agudo que los antitiroideos y el Radioiodo nos permitía crear un modelo experimental más útil para dicho objetivo.

8) Valorar la influencia de algunas drogas, de las que se discute alguna efectividad sobre el funcionalismo hipófisis- tiroides, en la respuesta de TSH con TRH.

9) Estudiar la respuesta hipofisaria de hormona tirotrópica en alteraciones primarias de la hipófisis y del hipotálamo, tanto idiopáticas, como tumorales, como por actuaciones quirúrgicas, permitiéndonos precisar la causa de los fallos no primarios del tiroides.

10) Valorar la utilidad del test para evaluar la eficacia terapéutica de distintas actuaciones curativas sobre la hipófisis: cirugía, drogas, radioterapia.

11) Establecer con detalle la frecuencia e im--

portancia de los efectos secundarios de la administración intravenosa del tripeptido sintético hipotalámico en humanos.

M A T E R I A L E S Y M E T O D O S

I- SUJETOS

Los sujetos controles eran todos personal médico o sanitario de la Ciudad Sanitaria de la S.S. La Paz y los pacientes pertenecían todos al servicio de Medicina Interna de dicho Hospital (Prof. Ortiz Vázquez).

De los 33 sujetos controles 20 eran mujeres y 13 varones, en edad comprendida entre 18 y 36 años, distribuyéndose con gran semejanza ambas poblaciones según este -- criterio de edad, como puede verse en el histograma de la Fig. 1. Ninguno de los controles tomaba ningún tipo de medicamento, ni padecía o había padecido ninguna enfermedad importante relacionada con el eje hipófisis-tiroides. Se descartó expresamente en las mujeres la toma de medicamentos anovulatorios. La peculiaridad de ser todos personal médico o sanitario fue intencionada, con el objeto de con seguir una colaboración más fidedigna.

Todos los test se realizaron entre las 8 y 10 -- horas a.m., en ayuno de 10 a 12 horas, permaneciendo durante todo el tiempo de la prueba en reposo, sin permitirse fumar ni ingerir alimentos.

II- TEST DE TRH

a) Preparacion de la solución de TRH.

Se ha utilizado el tripéptido sintético (Glu-His-Pro-NH₂) amablemente suministrado por Laboratorios Roche -

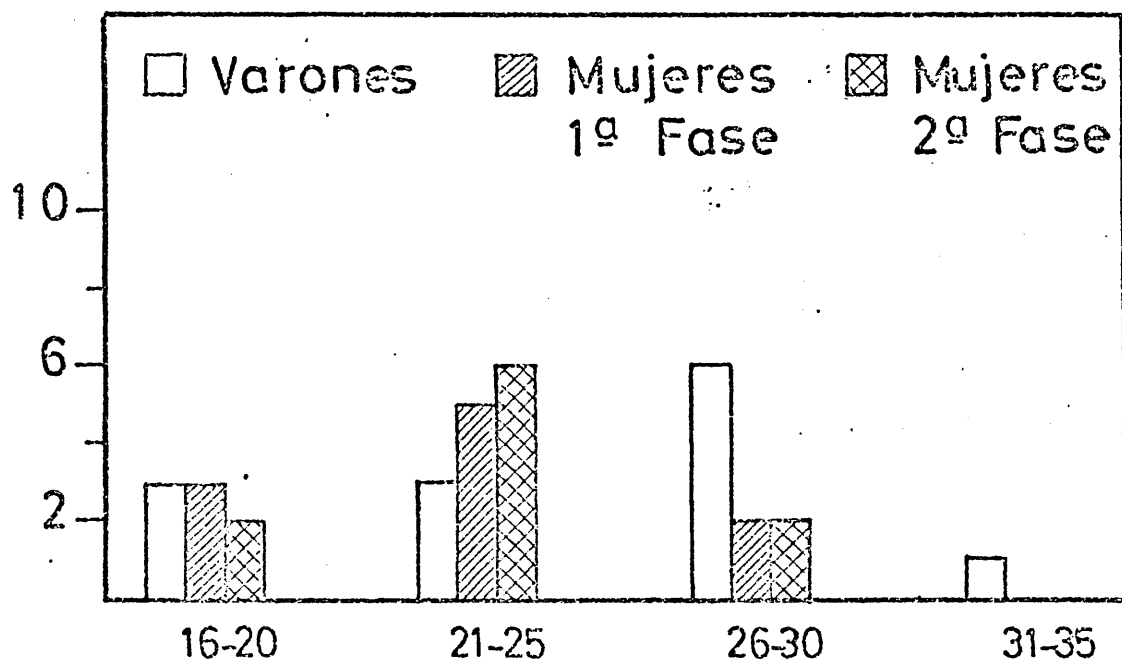


Fig. 1: Distribución por edades de las tres poblaciones de sujetos controles explorados. En ordenadas número de sujetos, en abscisas periodos de edad.

en cápsulas que contenían 10 mgr. del producto puro. Previa comprobación de peso se preparó la solución añadiéndolo a 100 ml de solución de Cl Na 0,15 M, estéril y libre de pirógenos (Baxter); 1 ml de la solución contenía 100 µg de TRH. Inmediatamente después de preparada la solución y utilizando material estéril, se distribuyó en viales también estériles y libres de pirógenos, inyectando 2,2 ml en cada uno. Posteriormente se mantenían los viales congelados a -20° C hasta su utilización.

b) Obtención de muestras de sangre y administración del TRH.

Permaneciendo el sujeto en decúbito supino, se realizaba colocación de un catéter Butterfly 19-Int. (Abbott) en una vena del antebrazo y se realizaba extracción de sangre que se depositaba en tubo de centrifuga previamente marcado e identificado como tiempo - 15 minutos. A continuación se lavaba el catéter con 5 ml de suero salino fisiológico estéril y libre de pirógenos (Baxter). Transcurridos 15 minutos se hacía extracción del suero contenido en el catéter y un pequeño volumen de sangre que se desechaban y a continuación, con distinta jeringa, la muestra de sangre a valorar, correspondiente a 0 minutos. Inmediatamente se inyectaban 2 ml de la solución de TRH conteniendo 100 µg/ml, previamente descongelada, a través del catéter en unos 15-30 segundos, lavando la jeringa con sangre tres veces. A continuación se lavaba también el catéter con 5 ml de suero salino fisiológico. De forma similar a la descrita para la

segunda muestra se obtenían las correspondientes a los tiempos 5, 15, 30, 45 y 60 minutos. Al final de cada test se registraban en protocolo adicional sexo, edad, peso, talla, fase del ciclo menstrual, condiciones técnicas, efectos secundarios e incidencias de cada sujeto.

Las muestras de sangre obtenidas se centrifuga--ban entre 2 y 3 horas después de su extracción a 3.000 r.p.m. durante 10 minutos. despues de separado el suero se congelaban a -20° C hasta su valoración.

III- VALORACION DE H-TSH POR RADIOINMUNOENSAYO

Se ha seguido, con pequeñas modificaciones, el método montado en nuestro laboratorio por la Dra. García, siguiendo a Wilber y Utiguer (1967).

a) Hormonas, Antisuero, Reactivos y Bufferes.

Empleamos como Antígeno TSH humano puro que recibimos de la National Pituitary Agency (NIH). Como TSH pa--trón usamos la Standard Internacional de TSH humano del National Institute of Medical Research, Mill Hill (London). El Antisuero anti-TSH humano nos fué también facilitado -por la National Pituitary Agency (NIH).

La Antigammaglobulina de conejo obtenida en cabra nos fue suministrada por Antibodies Incorporated (Davis, California). El Sephadex G-75 y G-100 los adquirimos de Pharmacia Fine Chemicals (Uppsala. Sweden). La Albumina sérica

bovina (BSA), fracción V; la sal tetrasódica del ácido Etil endiaminotetraacético (EDTA) y la Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) se adquirieron de Sigma Chemical Co. (St. Louis - Missouri), y la sal disódica del EDTA, los Fosfatos mono y disódico y el Metabisulfito de Merck Co. (Darmstadt, Germany). La Cloramina T se obtuvo de Fluka AG (Buchs SG, Germany).

El I^{125} , preparado especialmente para la Iodación de proteínas, fue suministrado por Radiochemical Center de Amersham (England).

Los Bufferes usados fueron: 1) buffer fosfosalino (PBS), pH 7,407,6, y con una concentración de fosfatos 0,01 M y de Cl Na 0,15 M. 2) buffer PBS con 2 % de Albumina sérica bovina (BSA-PBS) a pH 7,4-7,6. 3) buffer diluyente que se preparaba añadiendo al PBS 0,25 % de suero de conejo, - pH 7,4-7,6. En este buffer se preparaba la solución de EDTA 0,1 M, la de Gonadotropina Coriónica Humana 10 U.I./0,1 ml, y la de Antisero a una dilución inicial de 1/15.000.

b) Marcaje.

Utilizamos como Antígeno para marcar TSH humano (HTSH) puro recibido del NIH. La preparación inicial contiene 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ y se ha llevado a una concentración de 0,5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ en PBS previamente a su fraccionamiento en alícuotas de 200 μl que se guardan congeladas a -20°C .

De una de estas fracciones se toman 5 μl , conte-

niendo 2,5 μg de HTSH para marcaje.

Seguimos el método general descrito por Greenwood y Hunter (1963), realizándolo en cámara fría. Se añaden 2 mCi de I^{125} contenidos en un volumen de 15-20 μl , a un pequeño vial de cristal que contiene el Antígeno; inmediatamente se añaden 25 μl de Buffer fosfato 0,4 M pH 7,5 para ajustar el pH. A continuación se adicionan 10 μl de una solución de Cloramina T recién preparada (25 mg en 10 ml de PBS); se agita suavemente el vial durante 90-120 segundos; se para a continuación la reacción de oxidación añadiendo 25 μl de una solución de Metabisulfito sódico al 0,25% preparada inmediatamente antes. La mezcla se pasa rápidamente a una columna de Sephadex G075 de 1x20 cm que se ha preparado previamente equilibrando 1 g. del gel en 80 ml de buffer PBS y que después de empaquetada se ha equilibrado pasando un ml de BSA-PBS, y lavado posteriormente con 20-30 ml de PBS.

La elución de las proteínas marcadas y del I^* inorgánico en exceso se lleva a cabo con PBS, colectándose fracciones de 0,5 ml en tubos que contienen 0,1 ml de BSA-PBS. Se recogen alícuotas de 10 μl para contaje y los eluidos correspondientes a la parte descendente superior del primer pico (fig. 2) se diluyen 5 veces con BSA-PBS, almacenándose congelados a -20°C .

c) Purificación del Antígeno marcado.

Se utiliza una columna de Sephadex G-100 de 1,2X

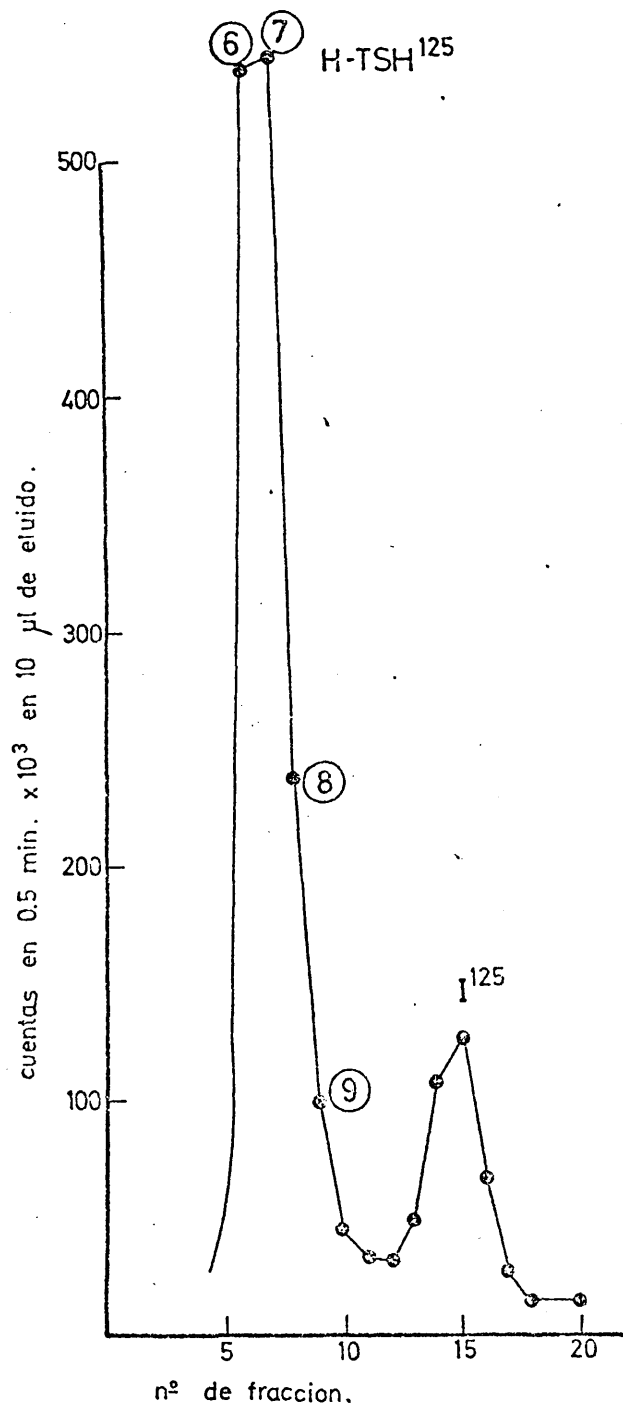


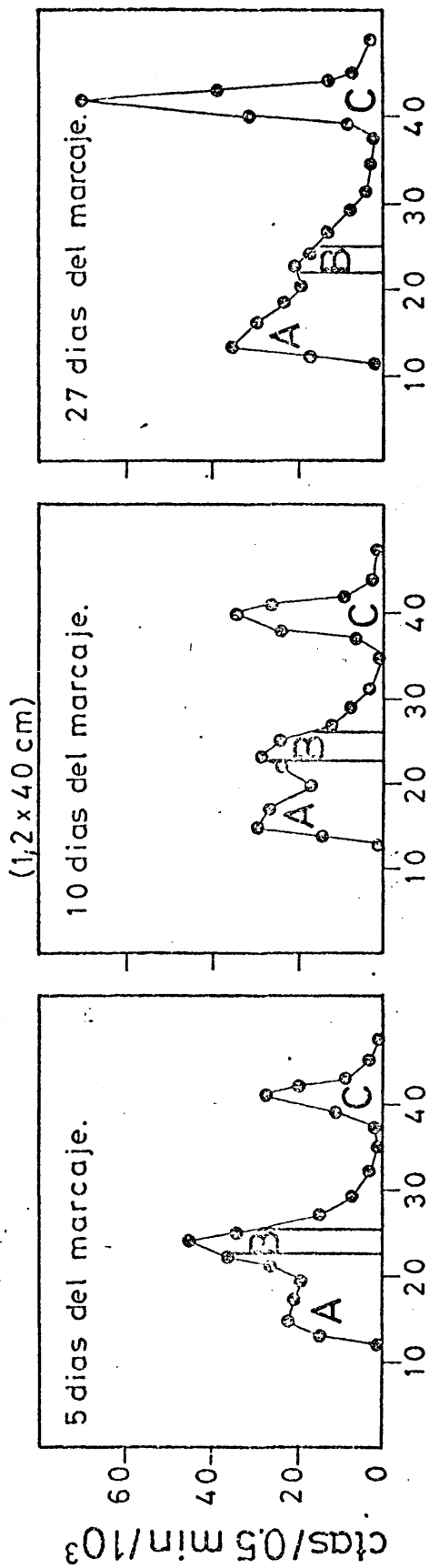
Fig. 2 : Purificación a través de Sephadex G-75 del producto de reacción de un marcaje de TSH humano (H-TSH). Columna 1 x 20 cm.

40 cm. Esta se prepara disolviendo 4 gr de Sephadex G-100 en 125 ml de PBS dejándolo con una suave agitación durante 3 días. Una vez empaquetada se pasan 30 ml de BSA-PBS y a continuación 100 ml de PBS. Después de añadir el Antígeno marcado se eluye con PBS y se recogen fracciones de 1,2 - 2 ml en tubos que contienen 0,1 ml de BSA- PBS. Se cuentan alícuotas de 25-50 μ l y con los eluidos que corresponden a la parte descendente superior del 2° pico de proteína marcada (fig. 3) se hace un pool para su utilización inmediata en el RIA.

d) Procedimiento del Radioinmunoensayo.

1.- Preparación de la Curva Standard. Se parte de una solución conteniendo 128 μ U en 200 μ l; las diluciones posteriores se preparan a partir de esta solución utilizando plasma humano libre de TSH o plasma de perro. De este mismo plasma se pipetea alícuotas de 100 μ l para los puntos "0" de la Standard (sin adición de TSH) y para los "blancos" (sin adición de antisuero). Así mismo se diluyen también con este plasma las muestras problema. Todos los puntos de la curva Standard se ponen por triplicado.

2.- Realización del ensayo. Se utilizan tubos de cristal de 8x80 mm, fondo plano. Se pipetea por duplicado alícuotas de 200 μ l de cada suero o plasma problema, salvo en caso de sospechar valores elevados en que se pipetea 100, 50 ó 25 μ l; en estos casos completamos el volumen hasta 200 μ l con plasma diluyente (humano o de perro). A -



- A: Proteínas agregadas sin poder inmunológico.
- B: Fracción de H-TSH¹²⁵ inmunológicamente reactiva.
- C: I-125.

Fig. 3.- Purificación del mismo H-TSH* a través de Sephadex G- 100 (columnas de - 1,2 x 40 cm), cinco, diez y veintisiete días después del marcaje. El pico de proteína inmunológicamente reactiva (pico B) va disminuyendo con el -- tiempo.

continuación se añade a cada tubo un volumen de 600 λ de una mezcla conteniendo 3 partes de Buffer diluyente, 1 parte de EDTA, 1 parte de HCG y 1 parte de Antisuero en las concentraciones antes dichas. Se incuba durante 24 horas en cámara fría, añadiendo al cabo de este tiempo 200 μ l (15.000 -20.000 c.p.m.) de Antígeno marcado, a cada tubo. Continúa la incubación durante 4 días más en cámara fría y al 6° día se añaden 100 μ l de Antigammaglobulina a la dilución apropiada. Después de 24 horas más de incubación se añaden 2 ml de BSA- PBS o PBS 20% de suero de caballo. Se centrifuga durante 40 minutos a 2.500 r.p.m. en cámara fría. Se aspira el sobrenadante y se cuenta la radioactividad del precipitado.

Se resta el valor medio de las cuentas obtenidas en los Blancos a las cuentas obtenidas por todos los tubos que contienen standards y muestras problema. Estos datos se transforman en porcentajes de la radioactividad media correspondiente a los puntos "0" (los de máximo binding). Entonces se calcula el valor medio \pm SD de estos porcentajes en todas las standards y muestras problema. Todos estos cálculos se realizaron automáticamente en un programa de la calculadora Olivetti 102.

Las medias \pm SD de las Standards se representan frente al logaritmo de la concentración de TSH, trazándose una línea a través de estos puntos y leyendo las muestras problema sobre esta curva. Los valores comprendidos entre el 15-90% de ligazón máxima son los más fiables. En el caso de valorar muestras problema en más de una concentración

desechamos los resultados cuando estos no guardan paralelismo con la curva standard. El índice de precisión $(\lambda = \sqrt{\frac{S^2}{b}})$

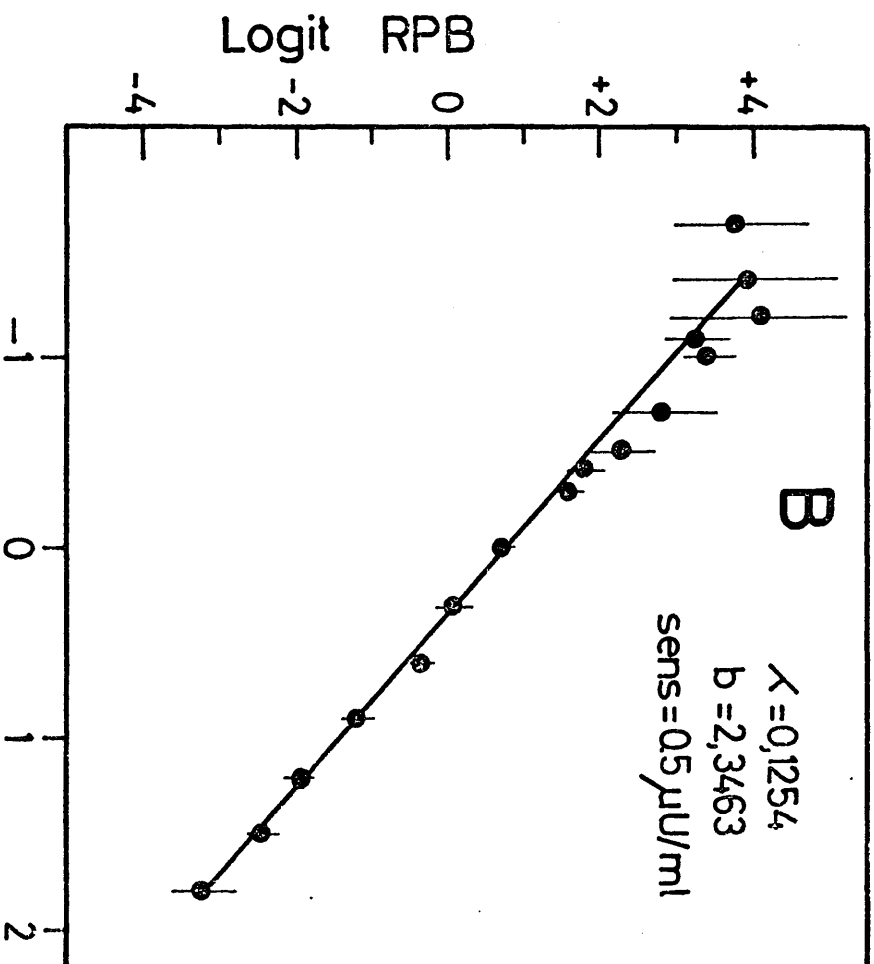
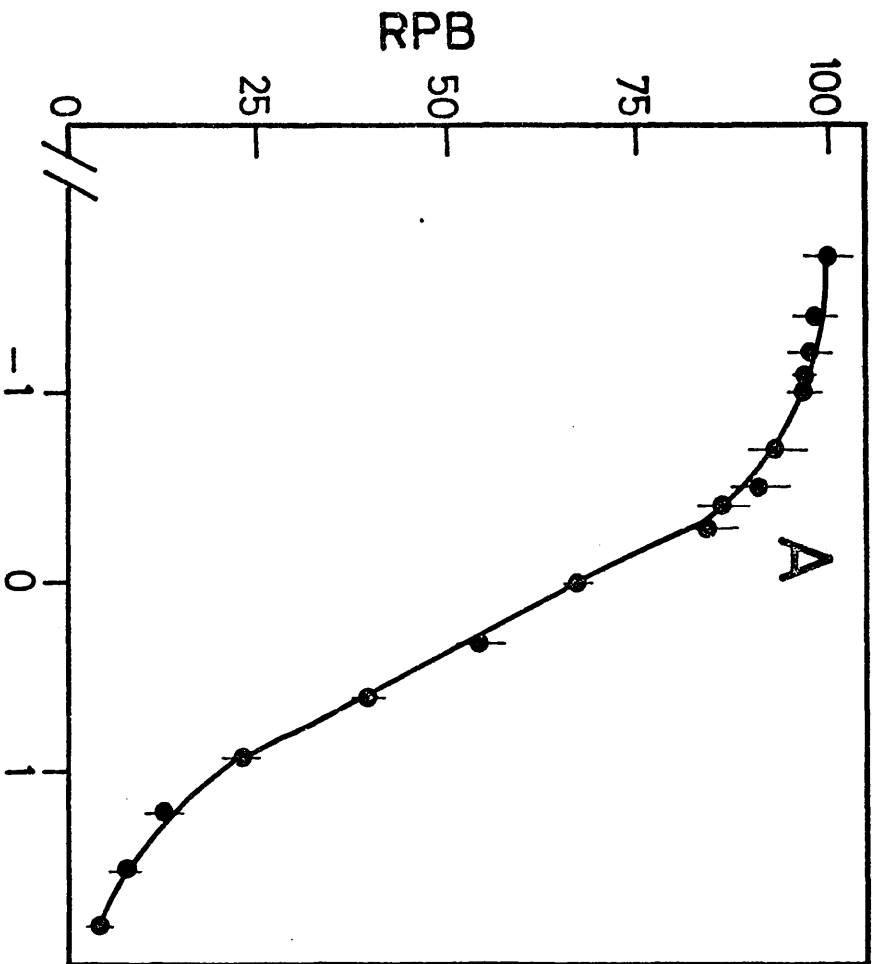
se calcula utilizando todos los datos de evaluación de la varianza (error) "residual" (S^2) y la parte más lineal de la curva standard para la determinación de la pendiente (b).

La sensibilidad de los ensayos, es decir la concentración mínima de H-TSH significativamente diferente de los ceros, se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$t = \frac{\text{c.p.m.}_0 - \text{c.p.m.}_{\text{min.}}}{\sqrt{S^2 \text{ común } \left(\frac{1}{n_0} + \frac{1}{n_{\text{min.}}} \right)}}, \text{ donde}$$

S^2 es la estimación común de la varianza a lo largo de la curva entera. n_0 y $n_{\text{min.}}$ son el número de muestras incluidas en las determinaciones de los ceros y problemas.

En la fig 4 se recogen dos formas de representación de la curva standard: semilogarítmica y la resultante de la transformación logit-log, con lo cual se consigue la linearización de la curva, que nos permite emplear directamente procedimientos estadísticos ampliamente usados para el análisis de datos en los bioensayos.



Log de la conc. de H-TSH

Fig. 4:

Diferentes representaciones de la curva Standard. A) Representación semilogarítmica. En abscisas el log. de la concentración de H-TSH. En ordenadas \bar{Y} - $B1/\bar{Y}$ - $B1 \times 100$ que denominamos RPB (Relative Percent Bound). B) Representación logit-log. En abscisas el log. de la concentración de H-TSH. En ordenadas la transformación logit. de RPB. Se representan también el índice de precisión (χ), pendiente de la recta (b) y sensibilidad del ensayo, es decir la concentración mínima de H-TSH de la standard significativamente distinta de los "0".

IV- VALORACION DE HORMONA LUTEINIZANTE HUMANA (HLH) POR RADIOINMUNOENSAYO

La valoración de HLH en plasma ha sido realizada por la Dra. García, según el método de Odell y cols (1966), modificado por García y Gutiérrez (1973).

En resumen: la base y el procedimiento son similares a los descritos para la valoración de HTSH. En cuanto a los reactivos se han utilizado: HLH (LER-960) como Hormona para marcaje; HLH (LER-907) para la Standard, con una actividad de 48 U.I./mg de HLH medido en Bioensayo frente a 2nd IRP. HMG. El Antisuero era AntiOHLH hipofisaria, obtenido en conejo. Todos estos reactivos fueron suministrados por el NIH. El segundo Antisuero es antigammaglobulina de conejo obtenido en cabra. Fué suministrado por Antb. Inc. Davies California. Los tiempos de incubación y orden de adición de los reactivos son los mismos que para el RIA de HTSH.

V- VALORACION DE I^{127} EN PLASMA

El método para valorar el Iodo químico en pequeñas concentraciones consiste en observar la velocidad de reducción del sulfato cérico por el anhídrido arsenioso. Esta reacción es muy lenta pero puede ser catalizada por el iodo inorgánico de tal forma que la velocidad de la reacción es proporcional a la cantidad de Iodo. La decoloración de la forma oxidada de cérico (amarilla) a ceroso (incolora) permite seguir la marcha de la reacción en un espectrofotó-

metro.

Siguiendo la técnica descrita por Benotti y Benotti (1963) con algunas variantes que se han introducido en nuestro laboratorio, se ha logrado afinar la precisión del método.

Se toman 0,5 ml de plasma y se precipitan las proteínas con 10 ml de ácido tricloroacético (TCA) al 5 % en el mismo tubo que se va a utilizar posteriormente para la digestión, después de dejar reposar el precipitado durante 15 minutos se centrifuga a 2.000 r.p.m. durante 10 minutos. Se decanta el sobrenadante, y el precipitado, que contiene todas las proteínas séricas portadoras de compuestos iodados, se lava con otros 10 ml del mismo ácido, con posterior centrifugación y decantación del sobrenadante. Con el precipitado en presencia de 3 ml de ácido clórico, se realiza la digestión de las muestras directamente en baño de arena a 105-110 ° C en presencia de un ácido muy oxidante, el -- ácido clórico, durante el tiempo necesario para destruir -- toda la materia orgánica y convertir todos los compuestos iodados a forma inorgánica (iodato). La digestión se realiza en 3 ml de ClO_3H y como indicador final de la reacción se adiciona una solución de cromato sódico a una concentración final de 1 mg/3ml de ácido clórico. Al final de la -- digestión se observa con toda claridad la aparición de cristales de óxido de cromo, momento en que las muestras se sacan del baño de arena. La preparación del ácido clórico se efectúa en el laboratorio y se consigue como resultado de la reacción de ClO_3K y el ClO_4H , que se lleva a cabo a ebu-

llición; después la mezcla reaccionante se deja a -20°C durante 12 h., al cabo de las cuales se filtra por un papel Whatman n° 1, obteniéndose una concentración aproximada de ClO_3H del 28%.

A los digeridos se les añaden 10 ml de agua -- recién destilada y se adicionan 2 ml de una solución de ácido arsenioso. Esta está preparada con 3 gr. de AsO_3 y 87,5 gr. de ClNa en un matraz en el que previamente se -- han disuelto 2 gr. de NaOH en 200 ml de agua destilada y sobre la mezcla se añade una solución de 764 ml de SO_4H_2 en un litro de agua destilada y se lleva después a dos -- litros con agua destilada.

El digerido, disuelto en 10 ml de agua y 2 ml de arsenito se introduce en un baño de agua a 32°C ; se agregan 0,3 ml de una solución de sulfato cérico-amónico. Este se prepara con 97 ml de SO_4H_2 diluidos hasta un litro de agua destilada a la que se añaden 22 gr. de $(\text{SO}_4)_4\text{Ce}(\text{NH}_4)_4$ (Sulfato cérico amónico), controlando el tiempo. A los 32 minutos aproximadamente se toma una fracción de la mezcla, que se colorimetrea a 410 μ en un colorímetro Coleman.

Con cada serie de problemas se debe colocar una serie de standards. Como standards se emplean distintas -- soluciones de IO_3K . Generalmente utilizamos, respectivamente, un blanco y 0,02, 0,04 y 0,06 μg de I contenidos en -- 1 ml de agua destilada.

VI- VALORACION DE T₃ Y T₄ POR RADIOINMUNOENSAYO EN SUERO

Fueron realizadas estas determinaciones por Nichols Institute for Endocrinology de California (USA). - Los valores extremos de T₄ en sujetos normales en este laboratorio son 5 y 13 µg/100 ml y de T₃ 80 y 220 ng/100 ml.

III - ESTADISTICA

A) Medidas dentro de un grupo.1) Media.-

Es la suma de todos los datos del grupo ($\sum X_i$) - dividido por el número de ellos (N).

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{N}$$

2) Desviación standard.-

La desviación standard es la raíz cuadrada de la varianza, y la representamos por s. La varianza (s^2) es -- la suma de los cuadrados de las diferencias entre los datos y la media ($\sum (X_i - \bar{X})^2$) dividida por el número de datos - menos uno (N-1).

$$s = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \bar{X}_i^2}{N - 1}}$$

B) Comparación entre dos grupos.1) Comparación entre las medias.-

Para probar la hipótesis de que las dos medias

son iguales, procedemos del siguiente modo:

- a) Fijamos un nivel de significatividad de 0,05.
- b) Calculamos el estadístico t

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_p \sqrt{(1/N_1) + (1/N_2)}}$$

donde \bar{X}_1 es la media del primer grupo

\bar{X}_2 es la media del segundo grupo

N_1 es el número de datos del primer grupo

N_2 es el número de datos del segundo grupo

s_p es la raíz cuadrada de la varianza ponderada, s_p^2

$$s_p^2 = \frac{(N_1 - 1)s_1^2 + (N_2 - 1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

donde s_1^2 es la varianza del primer grupo

s_2^2 es la varianza del segundo grupo.

c) Si las dos poblaciones tienen una distribución normal con la misma media y la misma varianza, este estadístico tiene una distribución t con $N_1 + N_2 - 1$ grados de libertad.

d) Buscamos en la tabla de t el valor correspondiente al 97,5 %; si el valor calculado para nuestra t es igual o menor que la t del 97,5 % aceptamos que las dos medias pertenecen a la misma población ($p > 0,05$); si es mayor decimos que las dos medias son diferentes con $p < 0,05$.

2) Comparación entre las varianzas.-

Probamos la hipótesis de que las dos varianzas son iguales, del siguiente modo:

- a) Fijamos el nivel de significatividad en 0,05
- b) Calculamos el estadístico F

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

c) Si las observaciones son de una distribución normal y las varianzas son iguales, entonces la distribución del estadístico es una distribución F con $N_1 - 1$, $N_2 - 1$ grados de libertad.

d) Buscamos en la tabla de F el valor correspondiente al 97,5 % y al 2,5 %; si el valor calculado para nuestra F es igual o menor que la F del 97,5 % o igual o mayor que la F del 2,5 % aceptamos que las dos varianzas son iguales ($p > 0,05$); si es mayor que la F del 97,5 %

o menor que la del 2,5 %, aceptamos que las dos varianzas son diferentes con $p < 0,05$.

C) Regresión y correlación.

1) Coefficiente de regresión.-

En una regresión lineal, el valor medio de un grupo de variables dependientes (Y) para un valor dado de la variable independiente (X) es:

$$\bar{Y}_x = \bar{Y} + b (X - \bar{X})$$

donde \bar{Y} y \bar{X} son las medias de todos los valores de Y y de X

b, es el coeficiente de regresión, cuyo valor es:

$$\frac{\sum X_i Y_i - \sum X_i \sum Y_i / N}{\sum X_i^2 - (\sum X_i)^2 / N}$$

La varianza de la distribución de los valores de Y para un valor dado de X es:

$$s_{y.x}^2 = \frac{1}{N-2} \sum \left[Y_i - (\bar{Y} + b (X_i - \bar{X})) \right]^2$$

$$s_{y.x}^2 = \frac{1}{N-2} \left[\sum (Y_i - \bar{Y})^2 - \frac{(\sum (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y}))^2}{\sum (X_i - \bar{X})^2} \right]$$

La raíz cuadrada de esta varianza es el llamado error standard de b (s_b).

2) Ordenada en el origen.-

Si hacemos $X_i = 0$ en la ecuación de la recta de regresión, Y_i será a , la ordenada en el origen

$$a = \frac{\Sigma Y - b \Sigma X}{N}$$

3) Coefficiente de correlación.-

El coeficiente de correlación r se calcula para relacionar dos variables independientes en una misma población. Se pueden calcular los coeficientes de regresión de Y sobre X y de X sobre Y , entonces $r = bb$; la fórmula para calcularlo directamente es:

$$r = \frac{\Sigma XY - \Sigma X \Sigma Y / N}{s_x s_y}$$

donde s_x y s_y son las desviaciones standard de los valores de X e Y , respectivamente.

Para probar la hipótesis de que el coeficiente de correlación es igual a 0, fijamos el nivel de significatividad 0,05; los grados de libertad son N . Si -- nuestro valor de r es mayor que el del 97,5% o menor que

el del 2,5 %; que aparecen en las tablas de r, rechazamos la hipótesis y decimos que r es significativa con $p < 0,05$.

D) Análisis de varianza.

1) Comparación entre las medias de varias poblaciones de datos.-

Si tenemos varias categorías de datos y queremos conocer si sus medias pertenecen a la misma población, hacemos un análisis de las varianzas. Para ello procedemos del siguiente modo:

a) La hipótesis que tenemos que probar es que las medias de todas las categorías ($k =$ número de categorías) pertenecen a la misma población.

b) Fijamos el nivel de significatividad en 0,05.

c) Calculamos el estadístico F

$$F = \frac{s_m^2}{s_p^2}$$

s_m^2 y s_p^2 son dos estimaciones hechas por dos distintos modos de la varianza de la población. s_p^2 es una estimación ponderada de la varianza como la que hicimos anteriormente; para tres categorías será:

$$s_p^2 = \frac{\Sigma(X_{1i} - \bar{X}_1)^2 + \Sigma(X_{2i} - \bar{X}_2)^2 + \Sigma(X_{3i} - \bar{X}_3)^2}{n_1 + n_2 + n_3 - 3}$$

donde X_{1i} , X_{2i} , X_{3i} , son los sucesivos datos de cada categoría

\bar{X}_1 , \bar{X}_2 , \bar{X}_3 , son las medias de cada categoría

n_1 , n_2 , n_3 , son el número de datos de cada categoría

3 es el número de categorías, k.

s_p^2 , se llama "media de la suma de cuadrados entre grupos".

s_m^2 se obtiene calculando la varianza de las medias de las categorías (\bar{X}_1 , \bar{X}_2 , \bar{X}_3 ...) y multiplicándola por n (siendo n el número de datos de cada categoría y suponiendo que sea igual para todas), para convertirla en una estimación de la varianza de la población a partir de la distribución de muestras que representan las medias de las tres categorías.

$$s_m^2 = n \frac{\Sigma(\bar{X}_i - \bar{X} \dots)^2}{k - 1}$$

donde \bar{X}_i es el valor medio de las sucesivas categorías

\bar{X} es la media de todos los \bar{X}_i

Cuando el número de observaciones no es el mismo en todas las categorías,

$$s_m^2 = \frac{\sum n_i (\bar{X}_i - \bar{X} \dots)^2}{k - 1}$$

donde n_i es el número de datos en las sucesivas categorías. s_m^2 se llama "media de la suma de cuadrados entre categorías"

d) Si las varianzas son homogéneas y la hipótesis es cierta la distribución del estadístico es una distribución F con $k - 1$ y $\sum n_i - k$ grados de libertad.

e) Buscamos el valor de F para el 95 %. Como solo nos interesa la alternativa de que s_m^2 sea mayor que s_p^2 hacemos un test de un solo lado. Si nuestra F es mayor que la F del 95 % rechazamos la hipótesis y decimos que hay diferencias significativas entre las medias de las distintas categorías con $p < 0,05$.

2) Test de Tukey.-

Para averiguar qué medias son las diferentes aplicamos el test de Tukey (Snedecor, 1956).

a) Calculamos las diferencias entre cada dos medias

$$\begin{array}{lll}
 \bar{X}_1 - \bar{X}_2 & \bar{X}_2 - \bar{X}_3 & \bar{X}_3 - \bar{X}_4 \dots \\
 \bar{X}_1 - \bar{X}_3 & \bar{X}_2 - \bar{X}_4 & \\
 \bar{X}_1 - \bar{X}_4 & & \\
 \cdot & & \\
 \cdot & & \\
 \cdot & &
 \end{array}$$

y probamos la hipótesis de que cada par de medias pertenece a la misma población

b) Buscamos el estadístico Q en las tablas correspondientes, con k y $\sum n_i = k$, en el 95 %.

c) Calculamos D, que cuando todas las categorías tienen n datos es :

$$D = \frac{Q s_p}{\sqrt{n}}$$

cuando no es así, el denominador es $\sqrt{\sum n_i / k}$

d) Comparamos todas las diferencias calculadas con el valor de D, y aquellas que sean superiores, decimos que son estadísticamente diferentes.

Nota: Mientras no se indique lo contrario, los datos están tomados de Dixon y Massey, 1969. Hemos evitado desarrollar las fórmulas para el cálculo por brevedad. Los cálculos se realizaron con una programadora Olivetti 101.

R E S U L T A D O S Y C O M E N T A R I O S

I - RESPUESTA DE TSH SERICA AL ESTIMULO CON TRH INTRAVENOSO EN SUJETOS CONTROLES.

1) PERFIL Y CRONOLOGIA DE LA RESPUESTA.

A) Valores basales y respuesta global: En los 33 sujetos explorados, de edades comprendidas entre 16 y 35 años, sin tener en cuenta la influencia del sexo, fase del ciclo menstrual ni otros datos, se obtuvieron los valores representados en la Fig.5. Los valores están expresados en concentraciones ($\mu\text{U/ml}$) y se representan los resultados medios \pm E S M. En todos ellos se inyectó la misma dosis de 200 μgr de TRH sintético por vía intravenosa.

El primer hecho digno de mención es que todos los sujetos explorados respondieron al estímulo con valores detectables de TSH sérica, descartándose la existencia de falsos negativos con la dosis utilizada de TRH.

Al analizar los valores basales se ve que en ninguno eran superiores al límite de sensibilidad del RIA, por lo que los valores medios calculados para los tiempos -15 y 0 minutos de $0,58 \pm 0,1$ y $0,34 \pm 0,7$ respectivamente no se han valorado como fidedignos. Ello no obstante permite afirmar que en todos eran inferiores a $2 \mu\text{U/ml}$, límite de sensibilidad del método. Por lo mismo el cálculo estadístico de diferencias entre estos dos tiempos no es expresivo ni de influencia estimuladora del stress e-

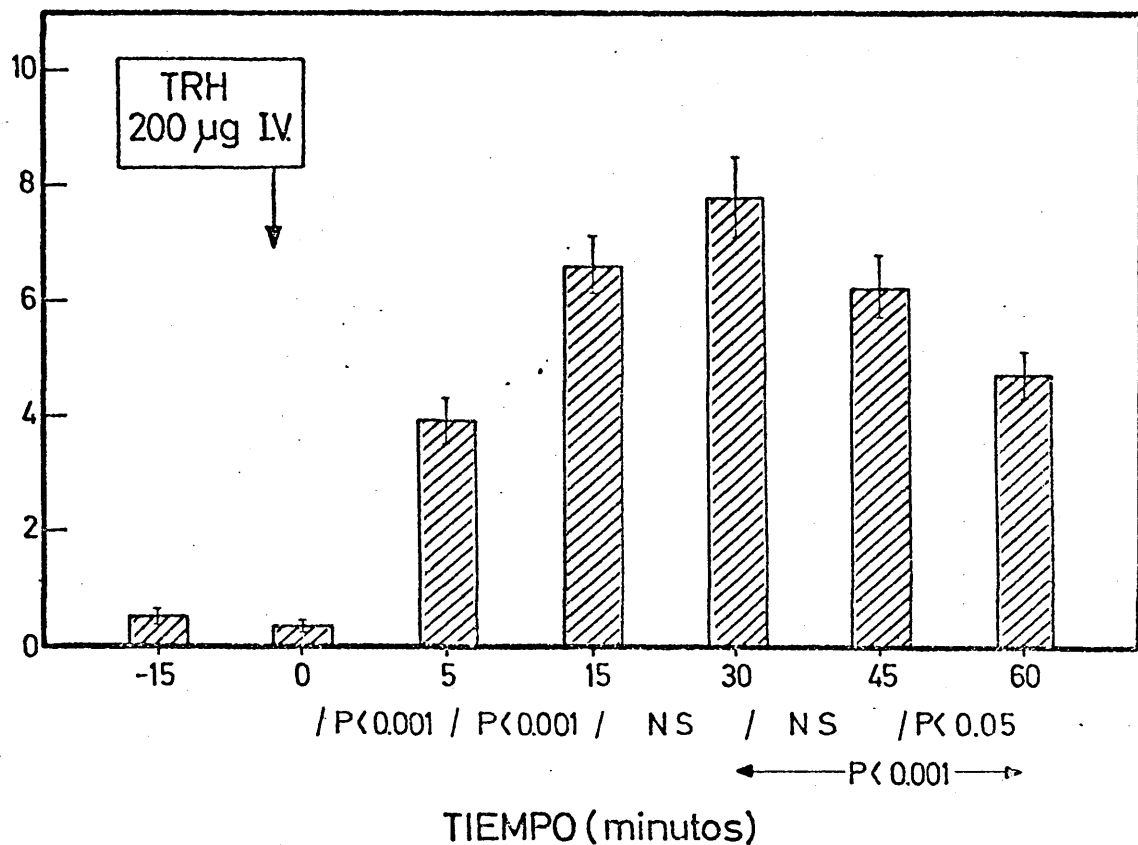


Fig 5: Valores de TSH antes y a distintos tiempos después de la administración i.v. rápida de 200 µg de TRH sintético en 33 sujetos controles (20 mujeres y 13 varones). Se representan valores medios ± ESM a los diferentes tiempos del test. Los valores de TSH a -15 y 0 min. no son fidedignos por ser inferiores al límite de sensibilidad del RIA de TSH.

que determina la canulación de la vena con el cateter - al tiempo -15 minutos, ni de acción inhibidora ejercida por la inyección de 5 ml de suero salino isotónico inmediatamente después de la colocación del cateter. Sí es posible descartar que la inyección de suero salino tenga un efecto estimulante inespecífico sobre la liberación de TSH hipofisaria.

A los 5 minutos de la inyección de TRH se obtiene ya una respuesta significativa ($p < 0,001$), con valores medios de $3,9 \pm 0,4$. Siguen aumentando los valores a los 15 minutos, significativamente con respecto al tiempo 5 minutos ($p < 0,001$) con valores medios de $6,6 \pm 0,5$ y se alcanza un pico de máxima respuesta en valores medios a los 30' de $7,8 \pm 0,7$ aunque no es significativamente distinto del tiempo anterior. El pico de máxima respuesta ocurre, por tanto, entre 15 y 30 minutos. A partir de este tiempo disminuye a $6,25 \pm 0,5$ y $4,7 \pm 0,4$ a los 45 y 60 minutos respectivamente. A este último tiempo los niveles son ya significativamente inferiores a los del pico de máxima respuesta ($p < 0,001$). No obstante todavía son significativamente superiores a los valores basales ($p < 0,001$).

En cuatro de estos sujetos controles se prolongó el test hasta los 90 minutos. Los datos obtenidos se representan en la Fig. 6 . En ella puede verse que el ángulo de pendiente del componente descendente de la curva se mantiene casi constante sin que se hayan recuperado los valores basales a los 90 minutos. De ello se puede

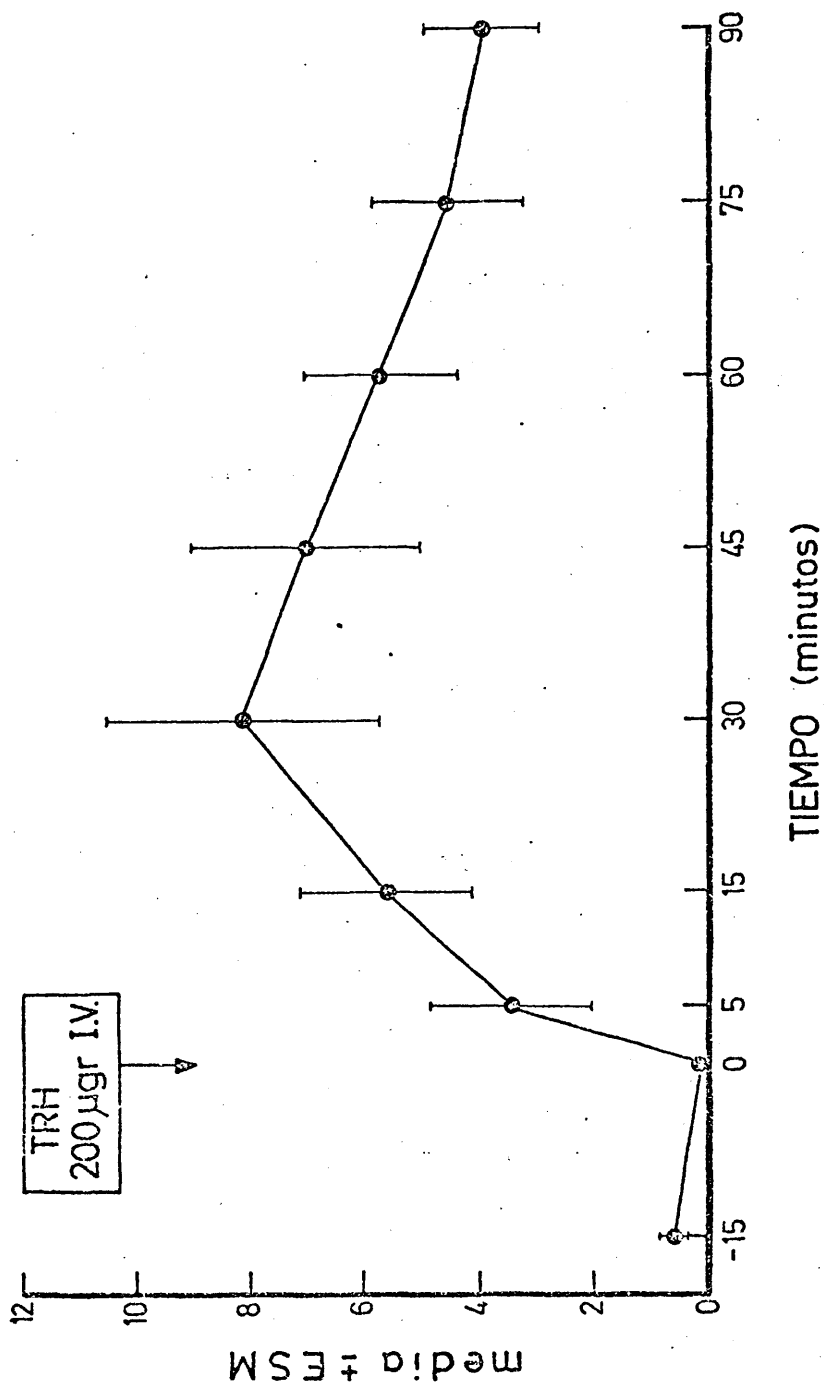


Fig. 6: Características de la respuesta de TSH sérica, seguida -- hasta los 90 minutos después de la administración i.v. rá pida de 200 µg de TRH sintético, en 4 sujetos controles. Se representan valores medios ± ESM.

deducir que el prolongar el tiempo del test más allá - de los 60 minutos no aporta datos de interés, al menos para valorar la respuesta de TSH.

B) Respuesta en los varones: En la Fig. 7 se re- presenta la respuesta obtenida en los 13 varones del -- grupo control. En este grupo considerado aisladamente se observa también respuesta significativa ($p < 0,001$) ya a - los 5 minutos, con valores de $3,2 \pm 0,5$. El pico de má-- xima respuesta en cambio se alcanza a los 15 minutos con valores de $5,4 \pm 0,5$, similares a los de 30 minutos - - - ($5,4 \pm 0,7$). Persisten los niveles alcanzados todavía al tiempo 45 minutos ($5,0 \pm 0,5$) y no son significativamente inferiores con respecto al pico de máxima respuesta a los 60 minutos ($4,1 \pm 0,5$). La respuesta en este grupo, por - tanto, tiene un pico máximo más precoz y un descenso mas lento que el observado en el grupo total de controles.

C) Respuesta en las mujeres: Las características de la respuesta obtenida en 20 mujeres controles se re-- presentan en la Fig. 8. En ella ^{se} observa la respuesta va- lorable inicial a los 5 minutos ($4,4 \pm 0,6$), valores sig- nificativamente superiores a los basales ($p < 0,001$), el - aumento significativo a los 15 minutos con respecto al - tiempo anterior ($7,6 \pm 0,8$) ($p < 0,005$) y el pico de máxi- ma respuesta a los 30 minutos ($10,7 \pm 1,2$) también signi- ficativamente superior ($p < 0,05$) al de 15 minutos. Se ini- cia un descenso estadísticamente significativo a los 45

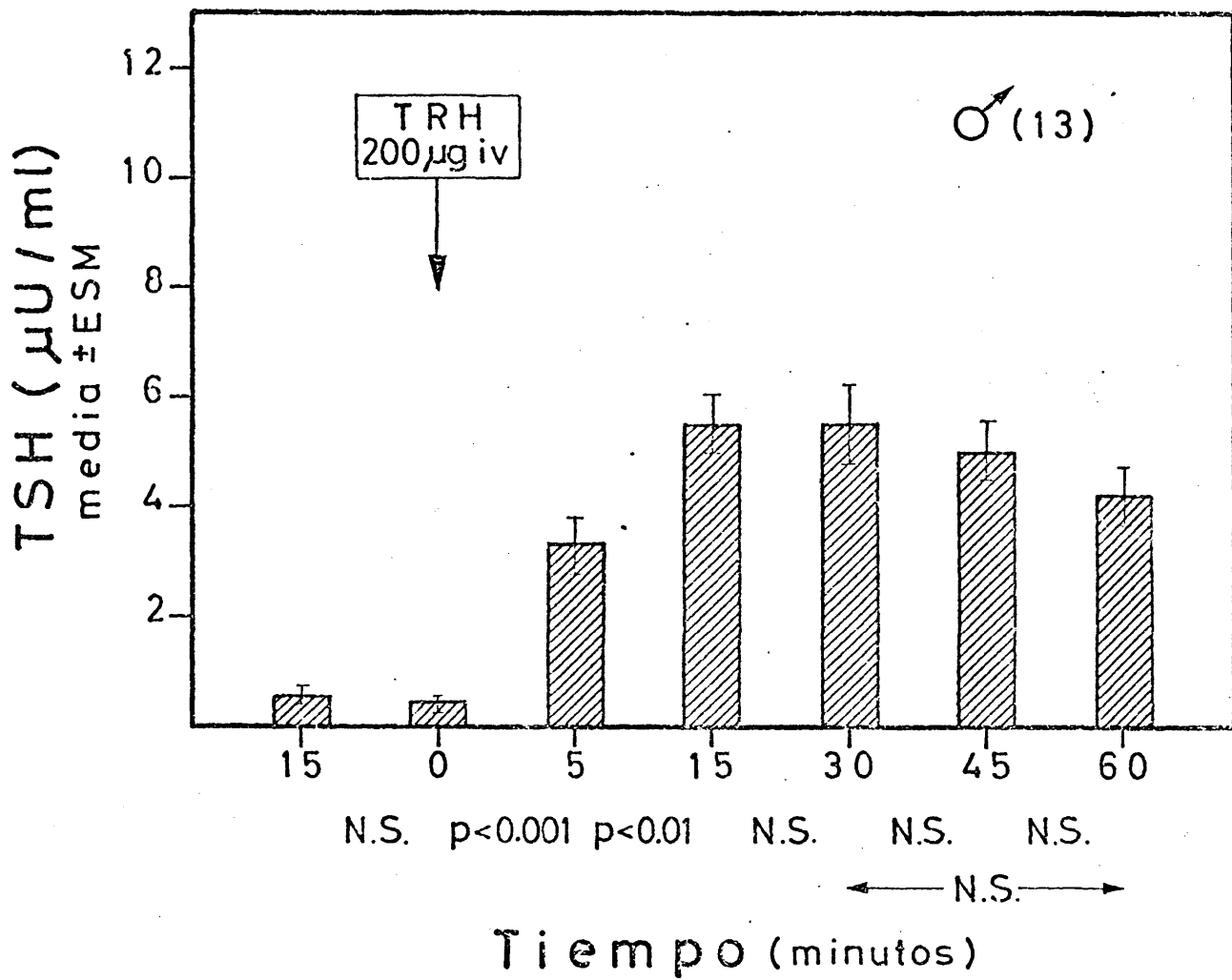


Fig. 7: Características de la respuesta de TSH sérica después de la administración i.v. rápida de 200 μg de TRH sintético en 13 varones controles. Se representan los valores medios ± ESM en las barras verticales y la significación estadística de la diferencia de los valores a los distintos tiempos del test (NS = No significativa).

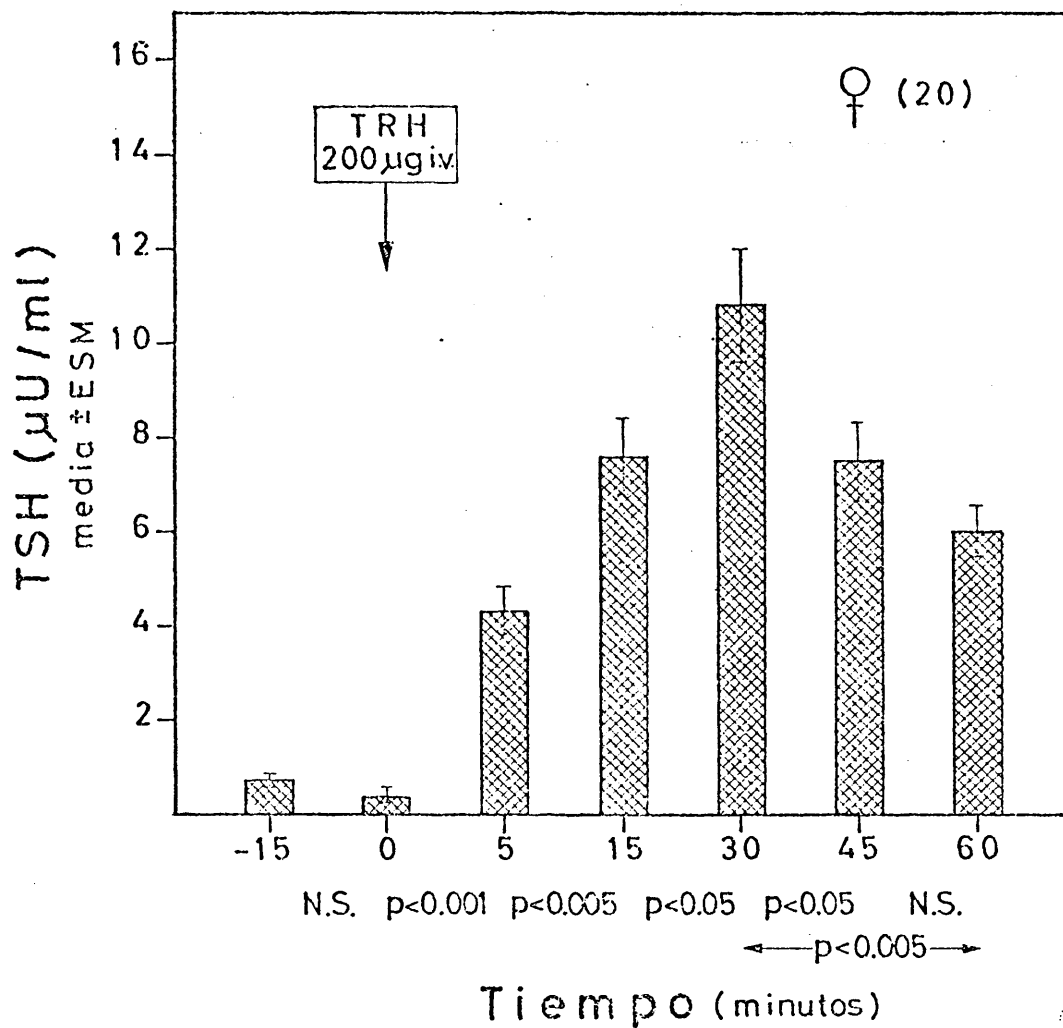


Fig.8 : Características de la respuesta de TSH sérica después de la administración i.v. rápida de 200 µg de TRH sintético en 20 mujeres controles. Se representan los valores medios ± ESM en las barras verticales y la significación estadística de la diferencia de los valores a los distintos tiempos del test (NS = No significativo).

minutos ($p < 0,005$) y por supuesto al del pico de máxima respuesta.

Comparativamente el perfil de la respuesta obtenida en varones y la obtenida en mujeres se diferencian, porque en estas el pico máximo no se obtiene hasta los 30 minutos, algo más retrasado; porque el descenso se inicia más precozmente, a los 45 minutos, y porque la pendiente del componente descendente de la curva es más pronunciada.

D) Respuesta en las mujeres durante la primera fase del ciclo menstrual: En la Fig.9 se representa la respuesta obtenida en el grupo de 10 mujeres, a las que se realizó el test en el día 7-8 del ciclo menstrual. Las características de la respuesta son similares a las descritas en el grupo total de mujeres. La diferencia únicamente la falta de significatividad estadística entre los valores de 15 y 30 minutos y entre el pico de máxima respuesta a los 30 y 45 minutos, aunque la evolución de los valores medios delimitan un perfil similar. Los valores a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos son de $6,0 \pm 1,1$; $11,1 \pm 2,1$; $14,0 \pm 1,8$; $10,3 \pm 1,4$ y $7,2 \pm 0,8$ respectivamente. En conjunto, por tanto, la respuesta describe una curva de perfil similar al observado en el grupo total de mujeres. Con respecto a la de los varones se diferencian un cierto retraso en alcanzarse el pico de máxima respuesta, aquí los 30 minutos; y una pendiente de descenso más pronunciada.

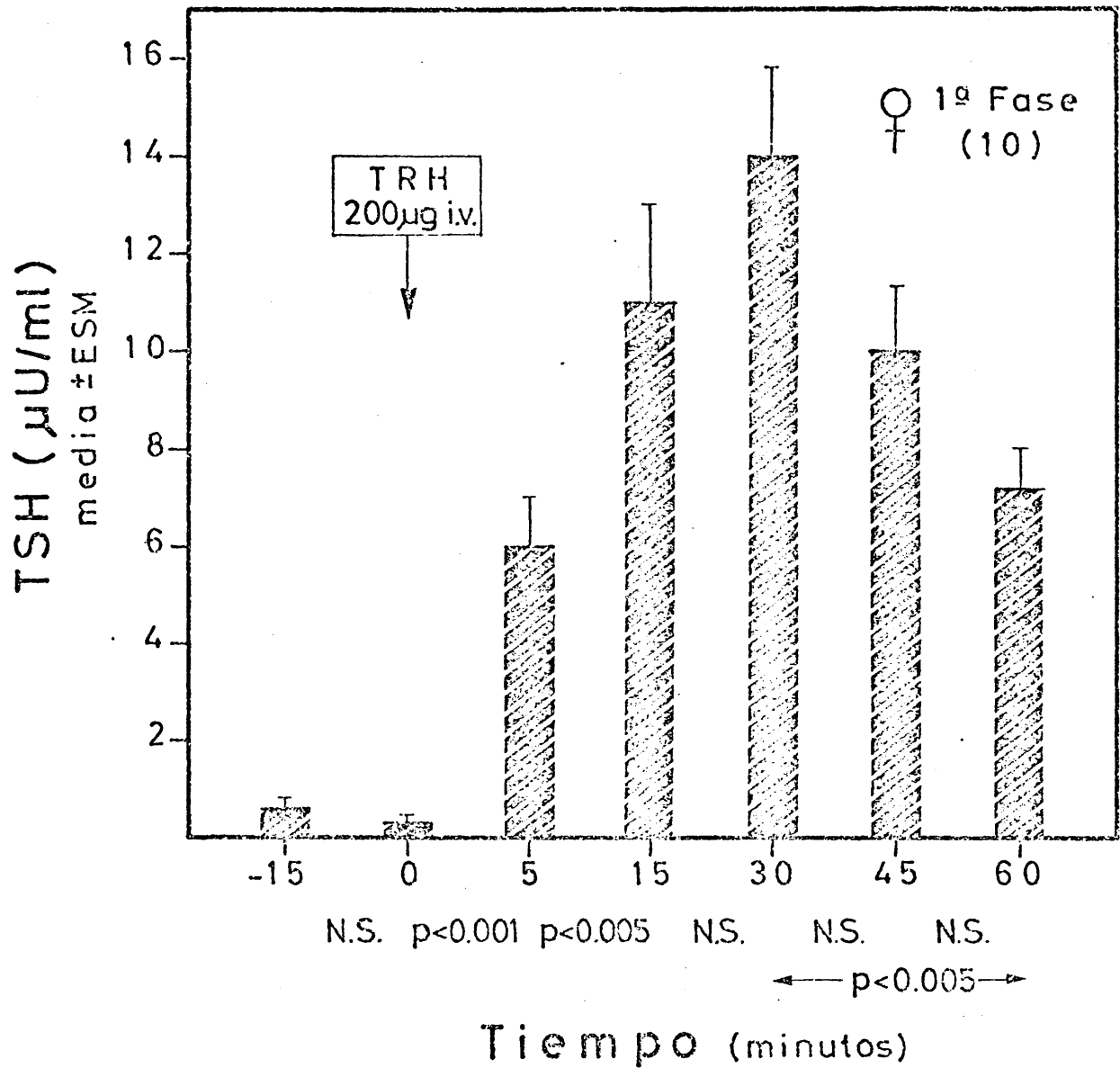


Fig. 9 : Características de la respuesta de TSH sérica después de la administración i.v. rápida de 200 µg de TRH sintético a 10 mujeres controles en el día 7-8 del ciclo menstrual. Se representan los valores medios \pm ESM en barras verticales y la significación estadística de la diferencia de los valores a los distintos tiempos del test (NS= No significativa).

E) Respuesta en las mujeres durante la segunda fase del ciclo menstrual: En la Fig.10 se representa el perfil de respuesta obtenida en este grupo de 10 mujeres jóvenes, exploradas en los días 21-22 del ciclo menstrual. Los valores a los 5 minutos de $3,0 \pm 0,5$ son ya significativamente superiores a los basales ($p < 0,001$). Lo mismo ocurre a los 15 minutos, con respecto al tiempo anterior ($6,9 \pm 0,9$) ($p < 0,005$). El aumento en los valores medios a $7,8 \pm 0,7$ que ocurre a los 30 minutos no es significativamente superior y tampoco lo es el descenso a $6,2 \pm 0,9$ de los 45 minutos con respecto al pico de máxima respuesta, observado a los 30 minutos. El valor a los 60 minutos del test, de $4,1 \pm 0,6$, es significativamente inferior ($p < 0,005$) al del pico máximo.

La respuesta, en cuanto a su perfil, es totalmente idéntica a la del grupo de mujeres en la primera mitad del ciclo, y es algo distinta de la observada en los varones como se describía en el apartado anterior.

2) VALORACION CUANTITATIVA COMPARADA DE LA RESPUESTA EN LOS GRUPOS CONTROLES.

A) Varones y mujeres: En la Fig.11 se representan comparativamente los valores obtenidos en los dos grupos de 13 varones y 20 mujeres con el cálculo estadístico de diferencias a los distintos tiempos de la respuesta. El cálculo realizado con los valores basales no es fidedigno, como se dijo, por estar debajo del límite de sensibilidad

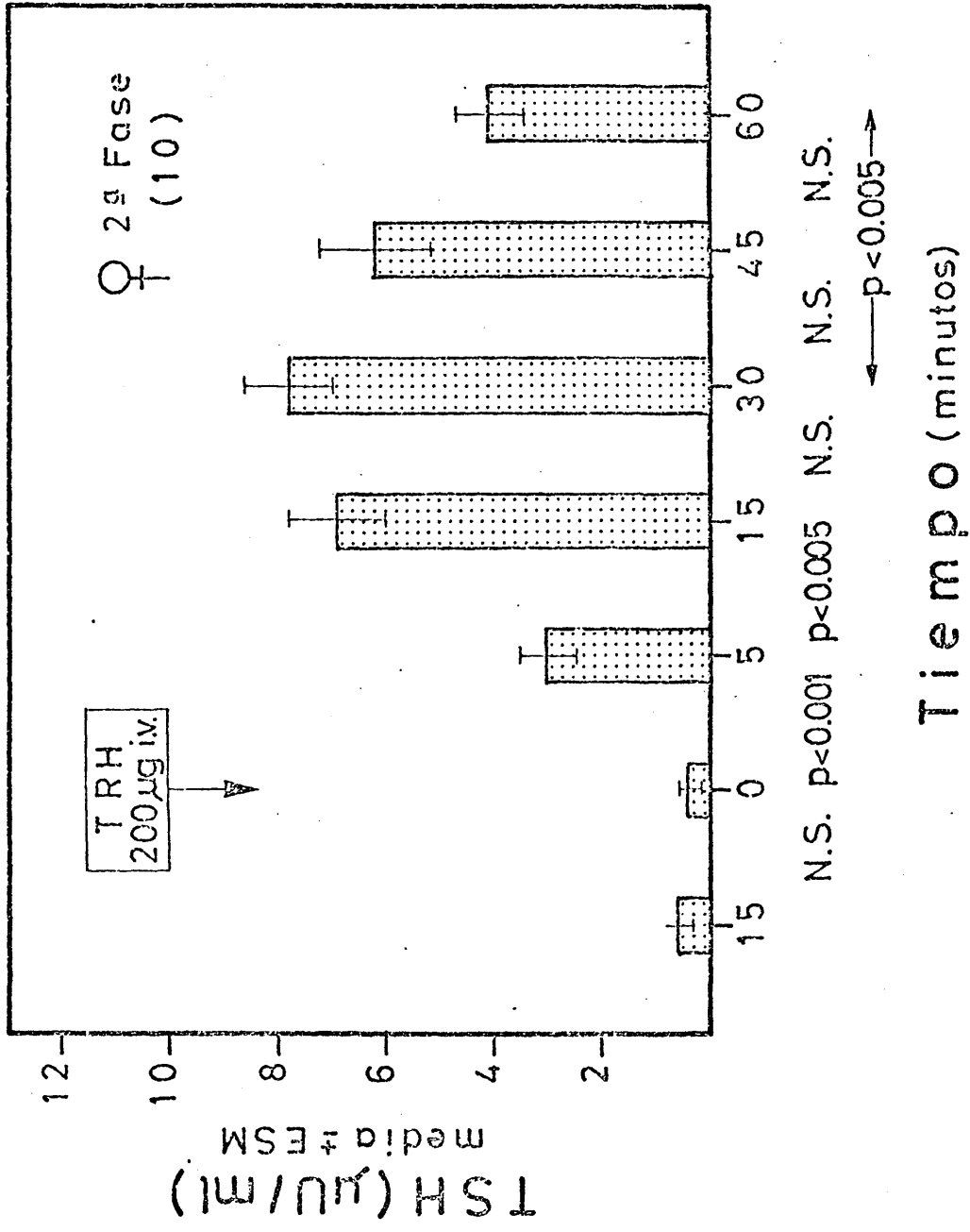


Fig. 10: Características de la respuesta de TSH sérica después de la administración i.v. rápida de 200 µg de TRH sintético a 10 mujeres controles en el día 21-22 del ciclo menstrual. Se representan los valores medios ± ESM en barras verticales y la significación estadística de la diferencia de los valores a los distintos tiempos del test (NS= no significativa).

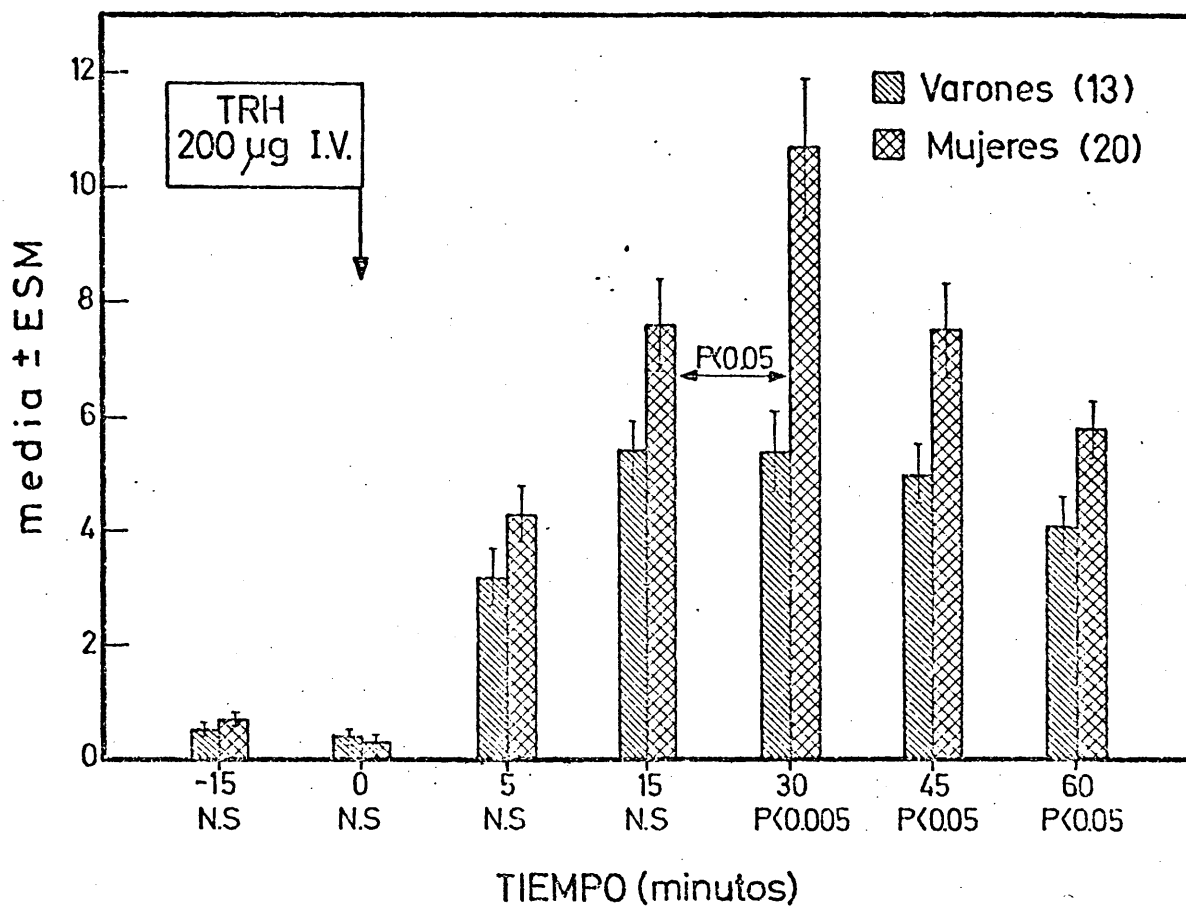


Fig. 11: Diferencia cuantitativa de la respuesta de TSH entre el grupo de 13 varones y 20 mujeres controles y significación estadística de esta diferencia a cada uno de los tiempos del test - (NS = No significativa).

del método de valoración. En cuanto a la intensidad de la respuesta después de la inyección de TRH se observa que no es significativamente distinta en los tiempos iniciales, 5 y 15 minutos, aunque los valores medios son más elevados en el grupo de mujeres. En cambio ya es significativamente distinta ($p < 0,005$) a los 30 minutos y continúa siendo ($p < 0,05$) a los tiempos 45 y 60 minutos, a pesar de que la pendiente en el componente descendente de la curva era más pronunciada, como se describió anteriormente.

Se puede deducir por tanto que la respuesta en las mujeres jóvenes es cuantitativamente superior, en cuanto al pico de máxima respuesta, al de los varones, al menos en las condiciones experimentales aquí planteadas. Se mantienen también valores más elevados en los tiempos de descenso de la curva. En los tiempos iniciales también los valores medios de respuesta son más elevados en el grupo de mujeres.

B) Mujeres en la primera y segunda fase del ciclo menstrual: En la Fig.12 se representa el análisis comparado de los resultados obtenidos en el grupo de 10 mujeres exploradas en la primera fase del ciclo menstrual y el de 10 exploradas en la segunda fase. Se observa que la respuesta de TSH es significativamente superior ($p < 0,05$) en la primera fase ya a los 5 minutos. También es más elevada en valores medios a los 15 minutos, y está en el límite de significación estadística ($p < 0,1$). La diferencia

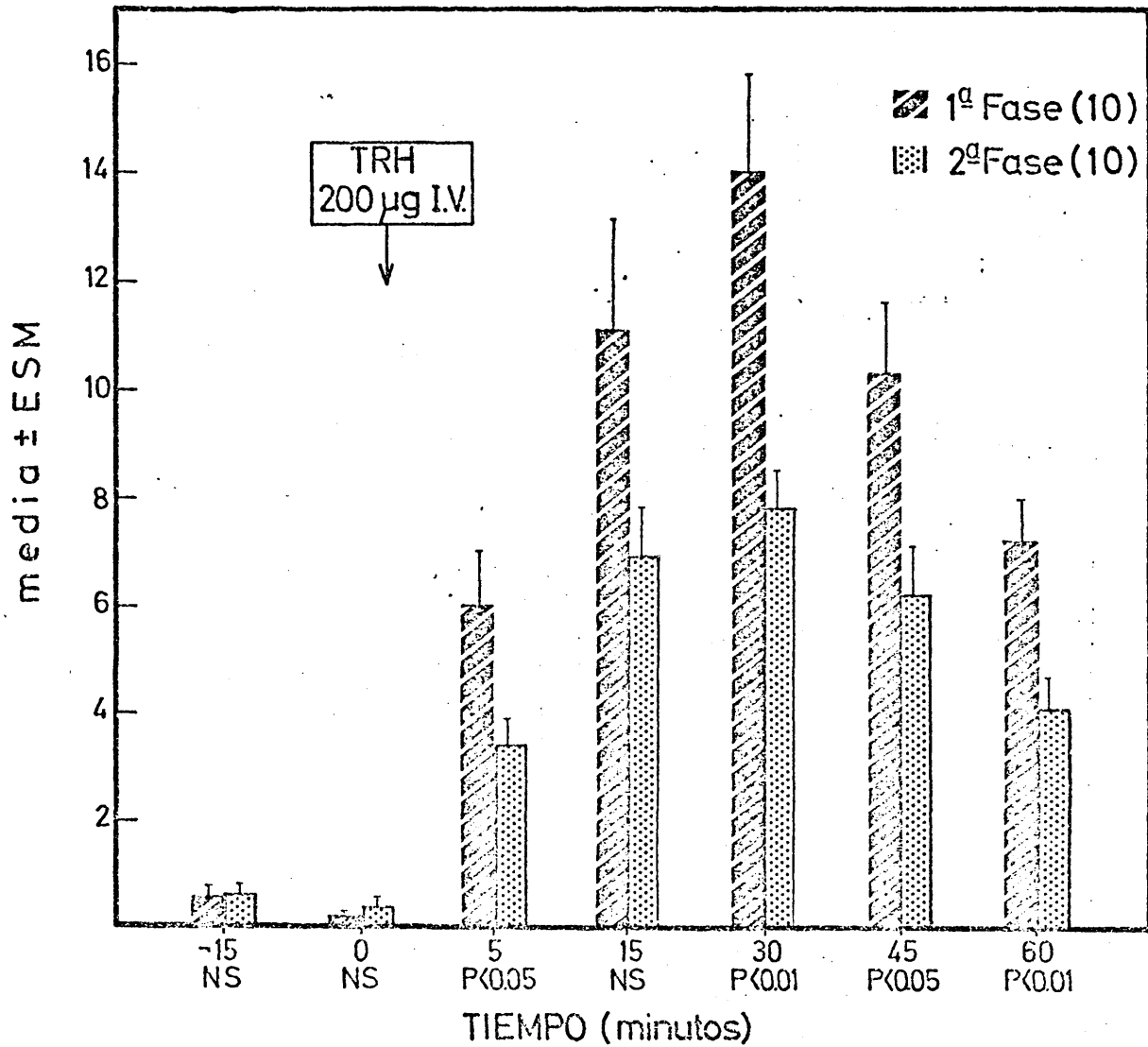


Fig. 12: Diferencia cuantitativa de la respuesta de TSH entre el grupo de 10 mujeres exploradas en el día 7-8 y el de otras 10 exploradas en el día 21-22 del ciclo menstrual. Significación estadística de esta diferencia a cada uno de los tiempos del test (NS= No significativa).

es mas evidente ($p < 0,01$) a los 30 minutos, pico de máxima respuesta, y se mantiene en los tiempos de descenso de la curva a los 45 minutos ($p < 0,05$) y 60 minutos ($p < 0,01$).

Se puede deducir, por tanto, que la respuesta - en el grupo de mujeres exploradas en los días 7-8 del ciclo es superior practicamente a todos los tiempos analizados, cuando se compara con el grupo de mujeres exploradas en los días 21-22 del ciclo menstrual.

En cuanto a los valores basales los resultados permiten afirmar que en ninguno de los dos grupos estaban por encima de $2 \mu\text{U/ml}$, límite de sensibilidad del método.

C) Mujeres en la primera fase del ciclo menstrual y varones: La Fig.13 evidencia el análisis comparado de los resultados obtenidos en el grupo de 13 varones y en el de 10 mujeres en la primera mitad del ciclo.

No se aprecia diferencia valorable en los valores basales de ambos grupos. Tras el estímulo liberador - de TSH con TRH se observa que el grupo de mujeres en esta fase del ciclo responden significativamente más que los - varones ya a los 5 minutos ($p < 0,05$). Esta diferencia es - todavía más evidente a los 15 minutos ($p < 0,01$) y todavía más en el momento de máxima respuesta a los 30 minutos - ($p < 0,001$). Los valores mas elevados en este grupo de mujeres se mantienen también en los tiempos de descenso a los 45 minutos ($p < 0,005$) y 60 minutos ($p < 0,005$).

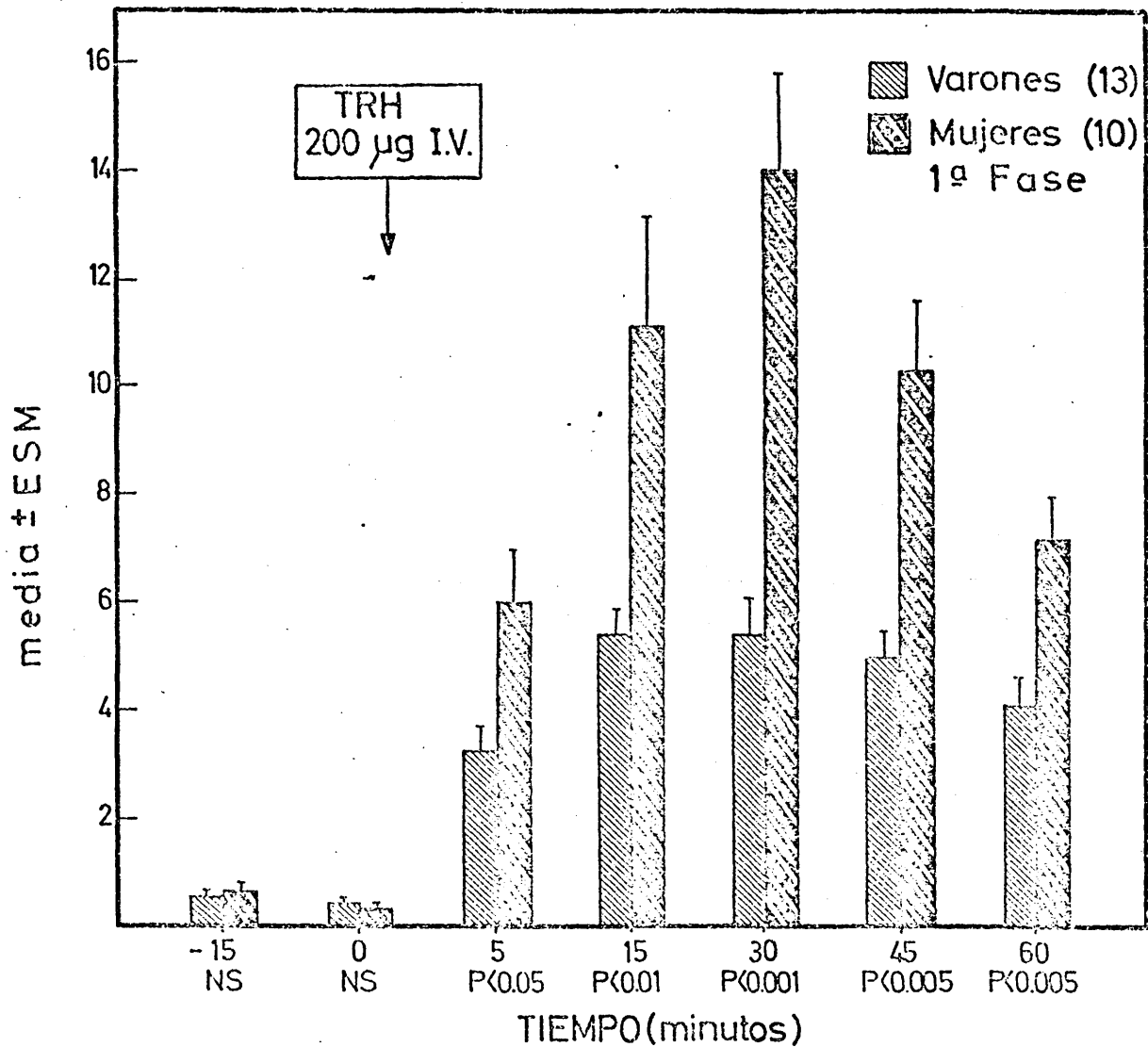


Fig. 13: Diferencia cuantitativa de la respuesta de TSH entre el grupo control de 13 varones y 10 mujeres - en el día 7-8 del ciclo menstrual. Significación estadística de esta diferencia a cada uno de los tiempos del test (NS = No significativa).

Se deduce claramente de estos datos que la respuesta de este grupo de mujeres es significativamente mayor que la de los varones en todos los tiempos de test, sin observarse diferencias en los valores de TSH antes del estímulo.

D) Mujeres en la segunda fase del ciclo menstrual y varones: En la Fig.14 se representa la respuesta comparada del grupo de 10 mujeres exploradas en los días 21-22 del ciclo menstrual y los 13 varones controles. Puede verse que la respuesta es cuantitativamente similar, con diferencias no significativas, excepto al tiempo 30 minutos, coincidiendo con el pico de máxima respuesta en las mujeres, en que los valores de este grupo son significativamente más elevados ($p < 0,05$). A los tiempos 15 y 45 minutos las mujeres presentan valores medios más elevados pero sin significación estadística. También se descarta la existencia de diferencias apreciables en los valores basales.

En conjunto puede valorarse la respuesta en estos dos grupos como muy similar a diferencia de lo que ocurría cuando se comparaba el grupo de mujeres en la primera mitad del ciclo con este mismo grupo de varones controles.

E) Comparación de la respuesta global al TRH en los cuatro grupos controles: varones, mujeres, mujeres en la primera fase del ciclo y mujeres en la segunda fa-

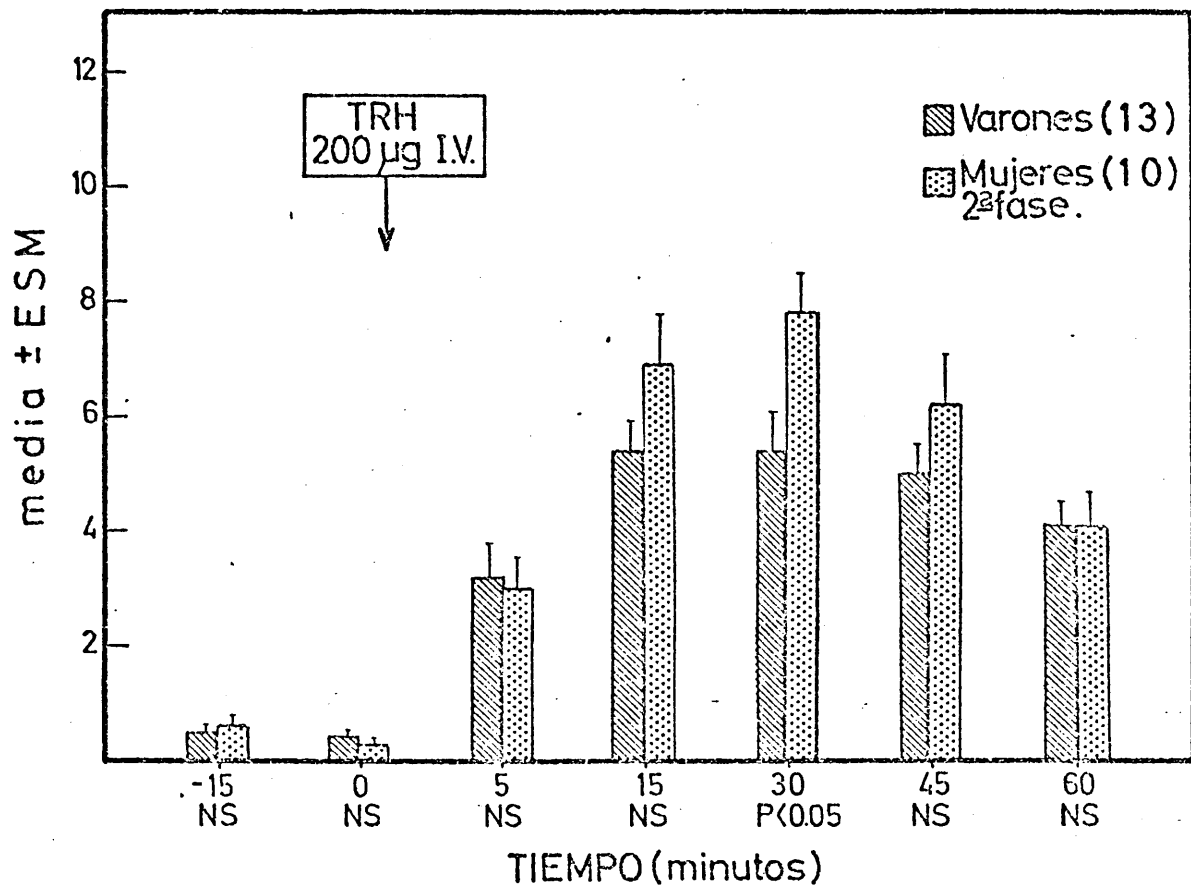


Fig. 14: Diferencia cuantitativa de la respuesta de TSH - entre el grupo control de 13 varones y 10 mujeres en el día 21-22 del ciclo menstrual. Significación estadística de la diferencia a cada uno de los tiempos del test (NS= No significativa).

se del ciclo: Con el fin de valorar y asegurar las diferencias cuantitativas globales de la respuesta en los - cuatro grupos controles, se calculó la suma individual - de los valores de TSH a los distintos tiempos de respuesta. En cada grupo se calcularon los valores medios de dichas sumas y se hizo comparación estadística. En la Fig. 15 se representan los resultados obtenidos. Se ve que los valores en el grupo total de 20 mujeres es significativamente superior al del grupo de 13 varones ($p < 0,025$). Esta diferencia es mucho mas evidente ($p < 0,001$) entre los varones y las 10 mujeres exploradas en los días 7-8 del ciclo menstrual y en cambio no es significativamente distinta entre aquellos y el grupo de mujeres en la segunda fase del ciclo. Así mismo puede verse que la respuesta global es significativamente superior ($p < 0,005$) en el - grupo de mujeres en la primera fase que en el de exploradas en la segunda fase del ciclo menstrual.

Es de destacar que la respuesta en el grupo total de mujeres resulta de considerar conjuntamente igual número de mujeres en cada una de las fases del ciclo menstrual y que esta diferencia no sería evidente o no existiría si predominasen en el grupo las exploradas la segunda fase del ciclo.

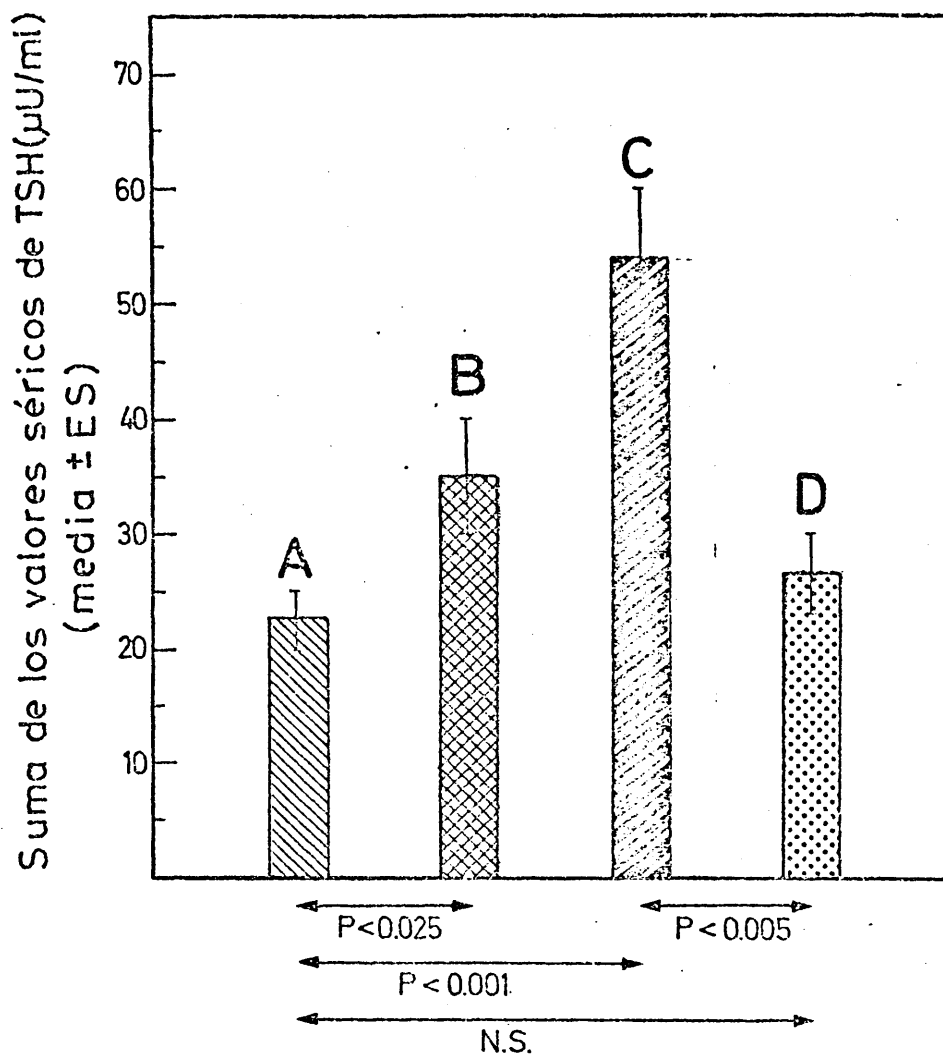


Fig. 15: Diferencia cuantitativa de la suma de los valores de TSH a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de 200 µg i.v. de TRH en los cuatro grupos control: A: 13 varones; B: 20 mujeres; C: las 10 mujeres exploradas en la 1ª Fase; D: las 10 exploradas en la 2ª Fase del ciclo menstrual. Significación estadística de la diferencia entre los grupos (NS= No significativa).

3) FACTORES DISTINTOS DEL SEXO O LA FASE DEL CICLO QUE PUEDEN INFLUIR LA DIFERENCIA DE RESPUESTA EN LOS GRUPOS CONTROLES.

Se han valorado en este sentido dos datos fundamentales: por un lado posibles diferencias en los niveles circulantes de hormonas tiroideas medidas por el PBI y - por otro la posible influencia de las diferencias de peso corporal que pudieran determinar variaciones en la - respuesta determinadas directamente por la dosis administrada de TRH por Kg. de peso.

En la Tabla I se recogen los resultados obtenidos del análisis de estos factores. Por un lado se observa que no hay diferencia en los valores de PBI de los cuatro grupos. En cuanto a la dosis de TRH por Kg. de peso se ve que ésta fué significativamente menor ($p < 0,001$) en el grupo de varones con respecto a los otros tres grupos de mujeres, pero que no había diferencia de dosis/kg entre los grupos de mujeres de las dos fase del ciclo menstrual. Para descartar incluso la influencia de la dosis en la diferencia de respuesta del grupo de varones y de mujeres, se calculó el índice de correlación entre dosis/kg y suma de los valores de TSH de la respuesta, ("area de respuesta") en todos los sujetos controles explorados. Se evidenció que no existía significatividad en la correlación de ambos factores. Con ello puede descartarse que las diferencias entre los dos sexos se deban a las diferentes dosis de TRH por Kg de peso administradas.

Tabla I

Niveles de PBI en suero y dosis de TRH en relación al peso corporal en los varones y mujeres estudiados. Los grupos corresponden a varones (A), mujeres en la 2ª fase del ciclo (B), mujeres en la 1ª fase del ciclo (C) y el grupo total de mujeres (D).

GRUPO:	HOMBRES	MUJERES		
	A	B	C	D
PBI; $\mu\text{g}/100\text{ml}$	5.0 \pm 1.0	5.0 \pm 0.6	5,2 \pm 0.9	5.2 \pm 0.1
TRH dosis: $\mu\text{g}/\text{Kg}$	2.8 \pm 0.2	3.4 \pm 0.3	3.7 \pm 0.5	3.6 \pm 0.4

Estadística: no hubo diferencia entre los valores séricos de PBI de los diferentes grupos. La dosis de TRH en relación al peso corporal fue mas baja ($p < 0,001$) para los hombres que para cualquiera de los grupos de mujeres. No hubo diferencia entre los grupos B y C. El índice de correlación entre dosis/Kg y suma de los valores de TSH de la respuesta no fue significativo.

Indirectamente tambien se descartó la posible influencia de los niveles de hormonas circulantes valoradas por el PBI entre los dos grupos de mujeres en distinta fase de ciclo menstrual por la falta de significatividad del índice de correlación entre PBI y suma de los valores de TSH de todos los tiempos de la respuesta ("area de respuesta") en cada uno de los sujetos de ambos grupos, como puede verse en la Fig.16

4) SELECTIVIDAD DE LA RESPUESTA DE TSH CON TRH EN LOS GRUPOS CONTROLES: VALORACION DE LH.

A la vista de las diferencias en la respuesta determinadas por el sexo y por la fase del ciclo menstrual se escógió la valoración de LH como una prueba de control de selectividad de acción del TRH sobre la liberación de TSH hipofisaria, y por considerar también la posibilidad de influencia de diferencias en esta hormona sobre la observada en la respuesta de TSH.

En la Tabla II se detallan los valores medios (\pm DS) obtenidos. Se ve que no hay diferencias entre los valores basales de LH, radioinmunológica, de los varones (A), mujeres en la fase postovulatoria (B) y mujeres en la fase preovulatoria (C).

Así mismo se descartó que hubiera significación estadística entre las mínimas diferencias observadas en los valores en los distintos tiempos del test.

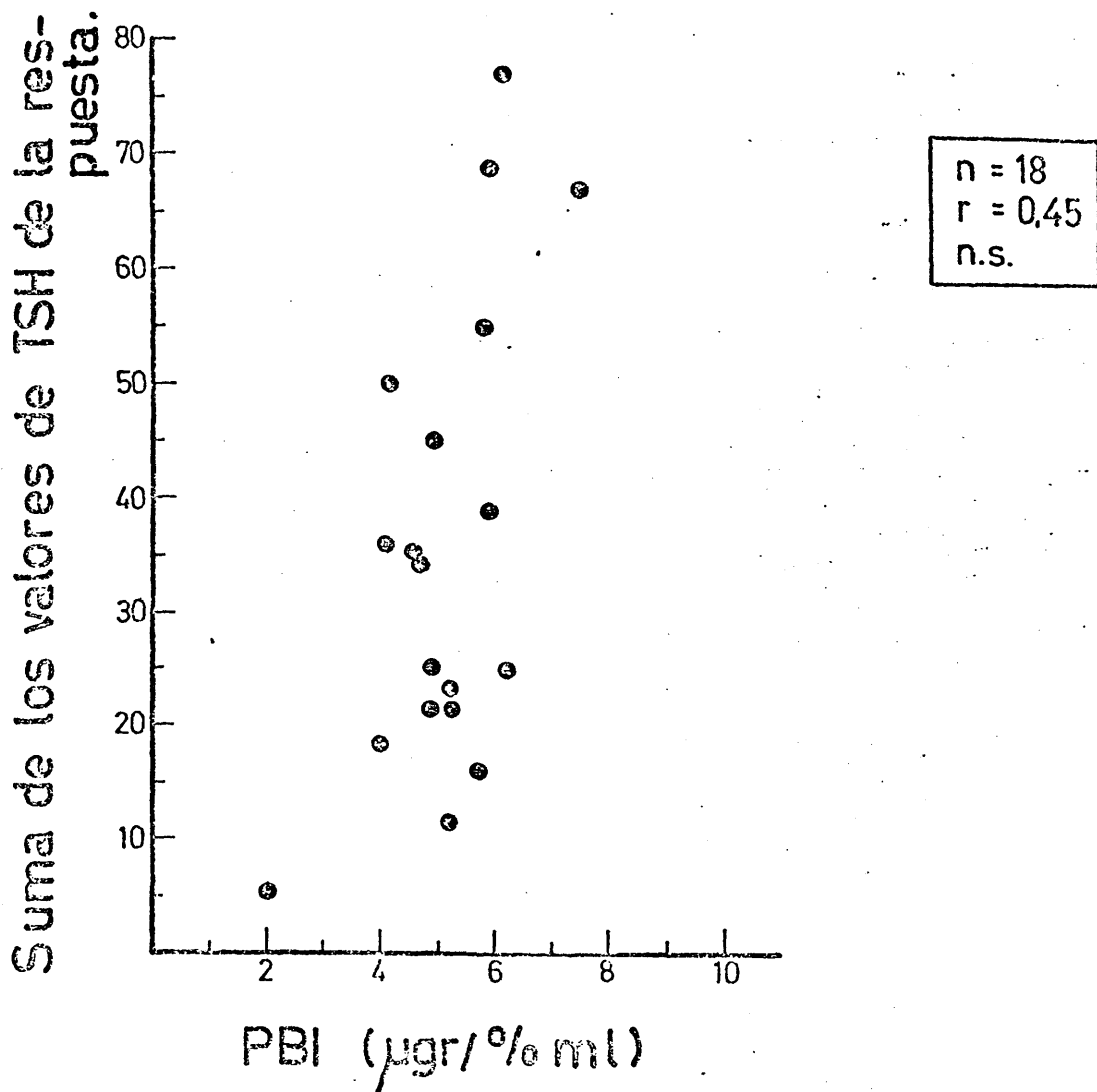


Fig. 16: Ausencia de correlación entre los niveles de hormonas tiroideas circulantes, valorados por el PBI, y la suma de los valores de TSH obtenidos a los 5, 15, 30, - 45 y 60 min. después de 200 μg i.v. de TRH en el grupo de mujeres control.

Tabla II

Tiempo en min.	LH: mU / ml		
	A	B	C
- 15	4.2 ± 0.9	4.4 ± 1.8	5.1 ± 1.3
0	4.0 ± 0.7	4.2 ± 1.8	4.9 ± 2.6
5	4.6 ± 0.8	4.4 ± 1.7	6.0 ± 2.7
15	4.8 ± 0.9	4.3 ± 1.6	5.3 ± 1.7
30	4.6 ± 1.0	4.0 ± 1.8	5.4 ± 1.2
45	4.5 ± 0.9	3.8 ± 1.2	4.6 ± 1.1
60	4.4 ± 1.3	3.4 ± 1.2	4.5 ± 0.8

Niveles séricos de LH a diferentes momentos durante el test de estimulación con TRH, en hombres (grupo A), y mujeres durante la fase postovulatoria (grupo B) y preovulatoria (Grupo C) del ciclo menstrual

Se representan los valores medios ± DS.

Estos datos ponen en evidencia que no existen variaciones significativas en los valores de LH basal en el plasma de los grupos de sujetos que presentaban respuestas significativamente diferentes de TSH con TRH y además que no ocurre respuesta de LH tras la administración de TRH a sujetos controles en las presentes condiciones experimentales.

II - RESPUESTA DE TSH SERICA AL ESTIMULO CON TRH I.V. EN SUJETOS CON HIPOTIROIDISMO PRIMARIO.

A) Perfil de la respuesta: En la Fig.17 se representan los valores obtenidos en 16 sujetos con diagnóstico clínico y bioquímico de hipotiroidismo primario, comparada con la de los controles. Se puede observar la existencia, en este grupo, de valores basales de TSH elevados. De acuerdo con estos niveles basales se han separado dos grupos, uno con menos de $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ y el otro con $> 20 \mu\text{U}/\text{ml}$, con el objeto de ver si existía alguna diferencia en la respuesta relacionable con el nivel basal de TSH.

La respuesta al TRH es de perfil similar en ambos grupos de hipotiroideos, aunque merece la pena señalar que en el grupo con valores basales más elevados el pico de máxima respuesta está algo más retrasado. Con respecto a los controles se observa una respuesta de similar precocidad pero cuantitativamente muy superior en valores absolutos. Una característica de los hipotiroideos

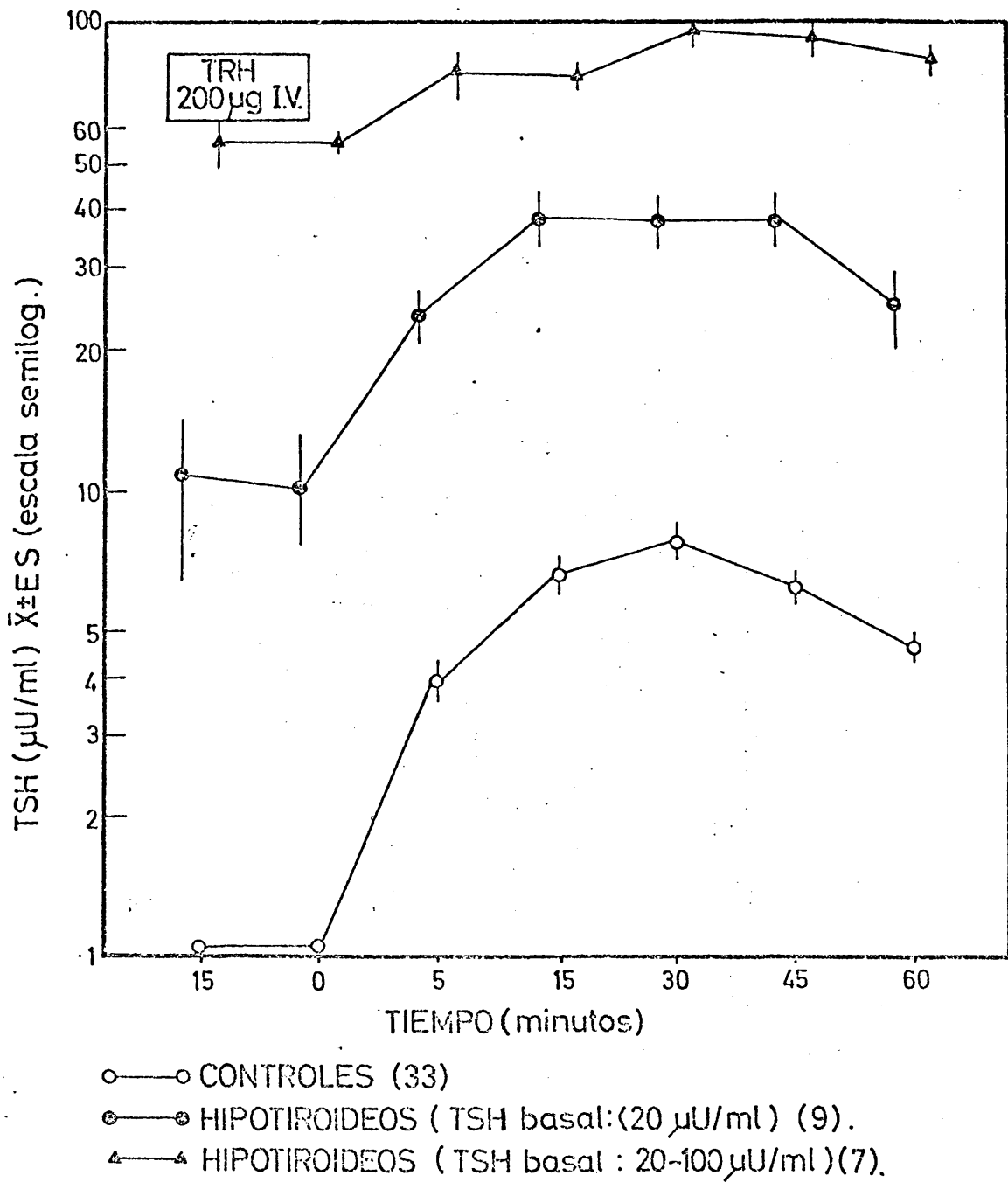


Fig. 17: Características de la respuesta de TSH con 200 μg de TRH sintético i.v. en 16 sujetos con hipotiroidismo primario. Se ha analizado por separado la respuesta del grupo con menos de 20 μU/ml de TSH basal y el de 20-100 μU/ml. Se representan valores medios \pm ESM en escala semilogarítmica.

es el presentar una curva más sostenida, con pendiente de descenso menos pronunciada, que se evidencia en el cálculo estadístico por falta de significatividad de la diferencia entre los valores medios de TSH a los 60 minutos y el pico de máxima respuesta.

B) Valoración cuantitativa de la respuesta: -

Una forma de hacer cuantitativamente comparable la respuesta total en ambos grupos es sumar los incrementos de TSH observados a los distintos tiempos de respuesta en cada sujeto del grupo con hipotiroidismo ("area de respuesta") y sus valores compararlos estadísticamente con los resultados obtenidos de sumar los valores de TSH ("area de respuesta") a todos los tiempos de respuesta en los sujetos controles. En la Fig 18 se representan los resultados obtenidos. Se ve que la respuesta global es significativamente mayor en los hipotiroideos ($p < 0,001$). Quiere decir esto que con la dosis utilizada de 200 μ gr de TRH i.v. liberan más TSH en cantidades absolutas los sujetos con hipotiroidismo primario que los controles, independientemente de que tengan además valores basales más elevados.

C) Otras características de la respuesta en sujetos con hipotiroidismo primario: La posibilidad de medir los valores basales en estos sujetos ha permitido -- analizar algunas relaciones entre aquellos y la respuesta. Así en la Fig.19 se representa la correlación entre -

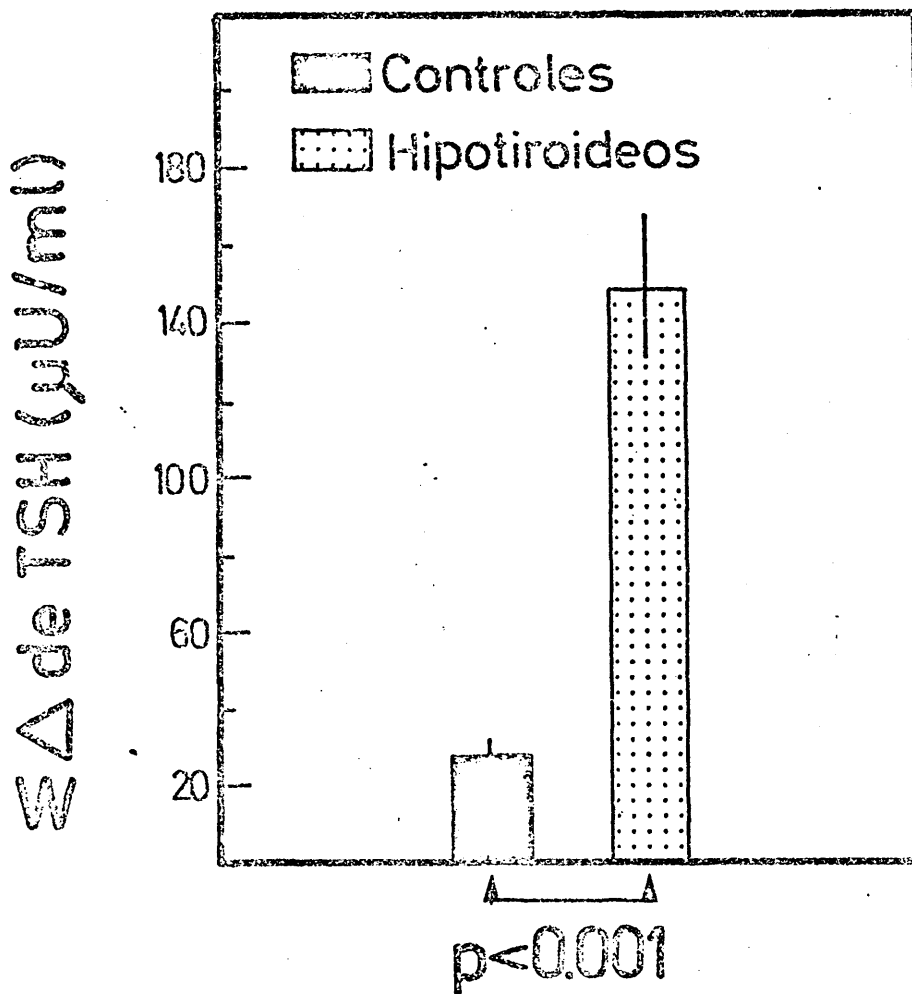


Fig. 18: Diferencia cuantitativa de la respuesta total de TSH entre los controles y el grupo de sujetos con hipotiroidismo primario. En el grupo de 33 controles los valores individuales se obtuvieron sumando los niveles absolutos de TSH de todos los tiempos de la respuesta; en los 16 hipotiroides se sumaron los Δ a cada tiempo sobre la basal. Se representan valores medios \pm ESM y significación estadística de la diferencia.

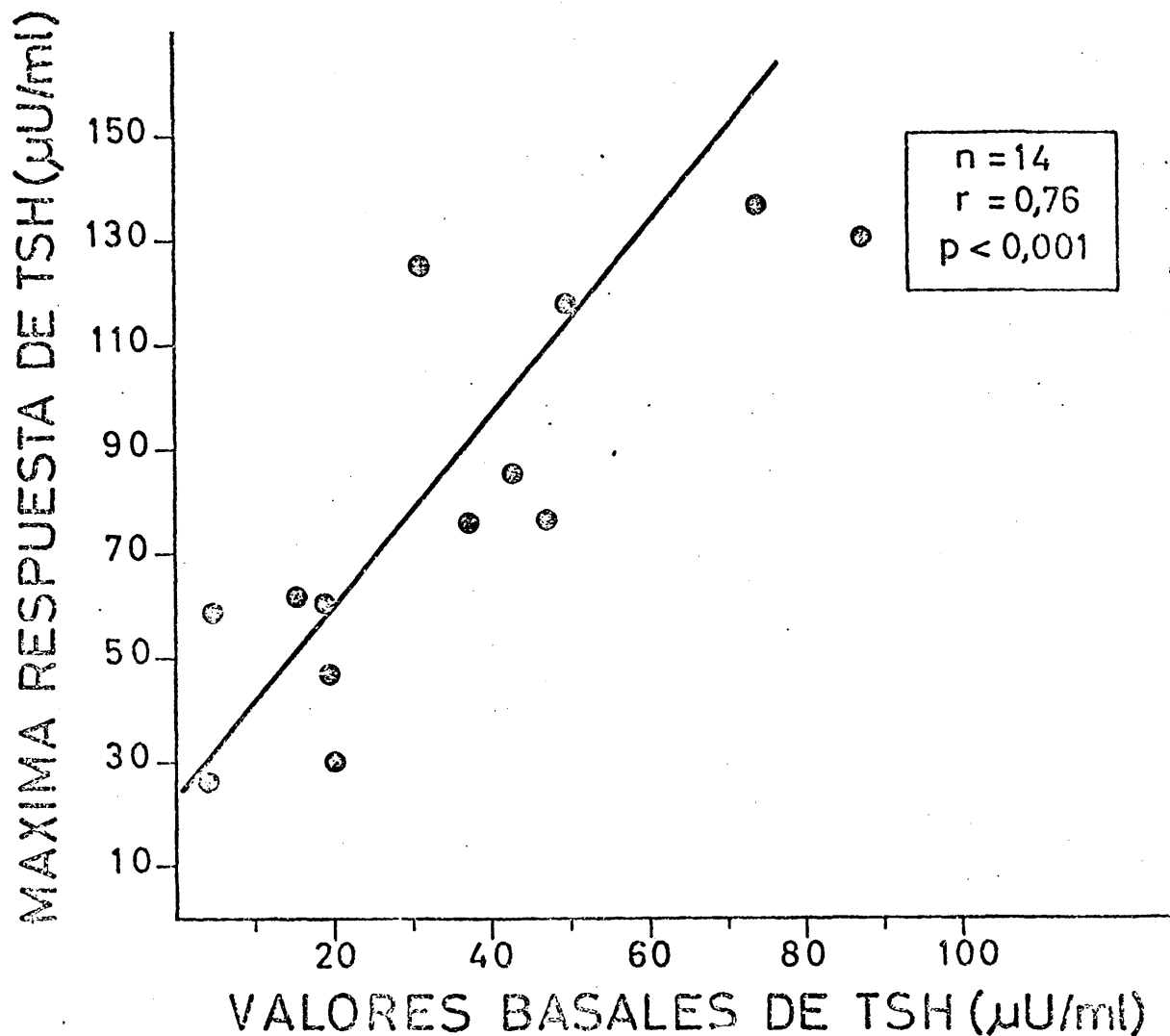


Fig. 19: Máxima respuesta de TSH después de 200 μg de TRH i.v. re presentada en función del valor basal de TSH en el grupo de sujetos con hipotiroidismo primario no tratado.

los valores basales y el pico de máxima respuesta. Se observa que existe una correlación lineal directa entre -- ambos valores ($r = 0,76$) estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Es decir que en los sujetos con hipotiroidismo primario crónico el pico de máxima respuesta de TSH -- esperable tras la administración de TRH será mayor cuanto mayor sea el valor basal encontrado.

No ocurre así, en cambio, cuando se correlacionan los valores basales de TSH y el área de respuesta calculada por la suma de incrementos de los tiempos de respuesta. En la Fig.20 se puede observar la gran dispersión de los datos y la ausencia de correlación significativa entre ellos, cuando se consideran todos los hipotiroideos, sin tener en cuenta otros factores como edad del sujeto, sexo, antigüedad del hipotiroidismo, etc.

Se han analizado también los resultados obtenidos al correlacionar los valores basales de TSH con el -- pico de máxima respuesta en 14 test realizados en 4 sujetos tratándose con dosis variables de T_4 y con valores -- basales de TSH medibles. En la Fig.21 puede verse que -- también en esta situación experimental se mantiene la correlación lineal positiva ($r = 0,6$) estadísticamente significativa ($p < 0,025$) entre ambos parámetros.

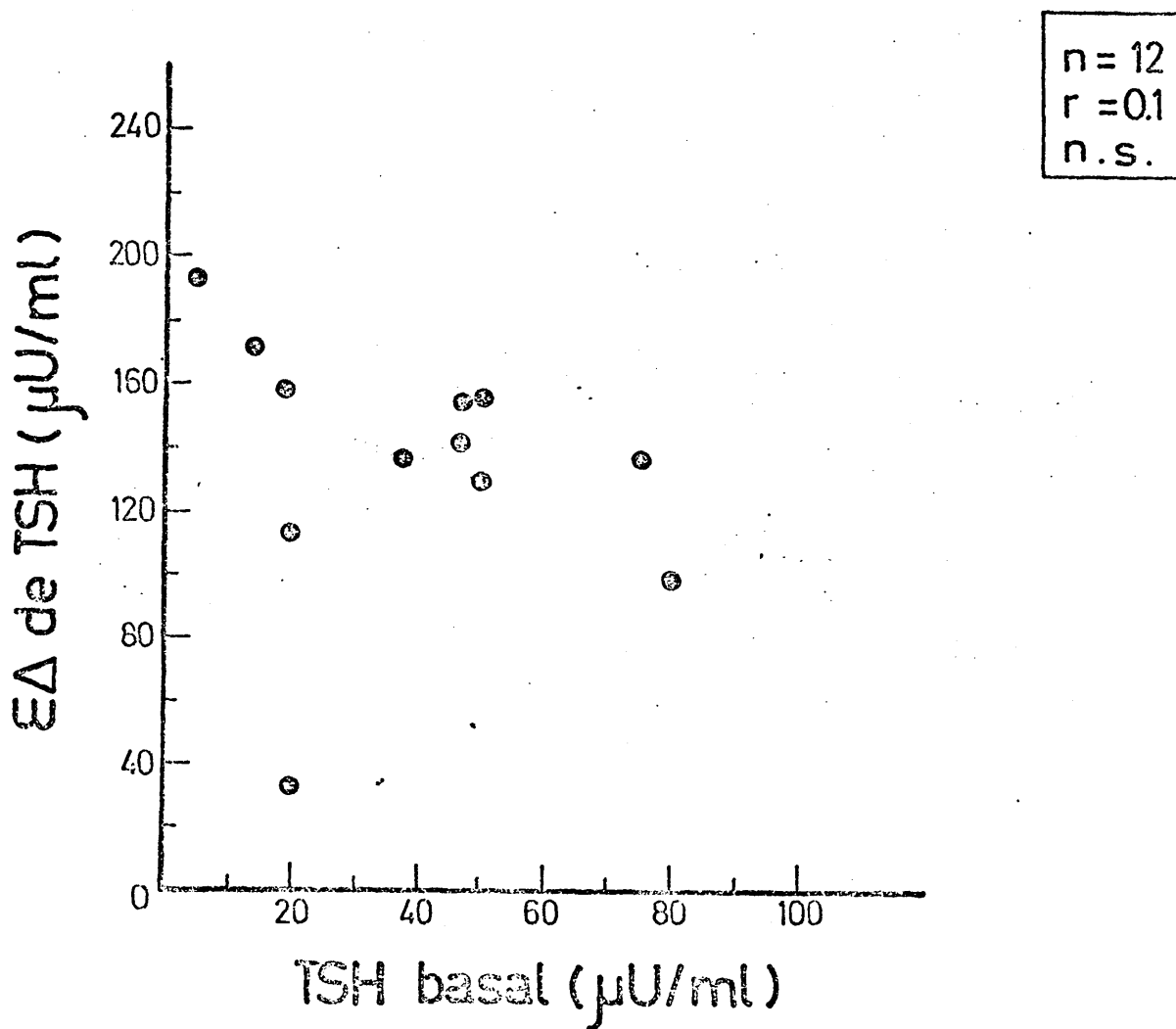


Fig. 20: Representación del área de respuesta de TSH (valorada por la suma de Δ a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de 200 μg de TRH i.v.) en función de los valores basales de TSH en sujetos con hipotiroidismo primario no tratado. (N.s. = no significativo, $p > 0,5$).

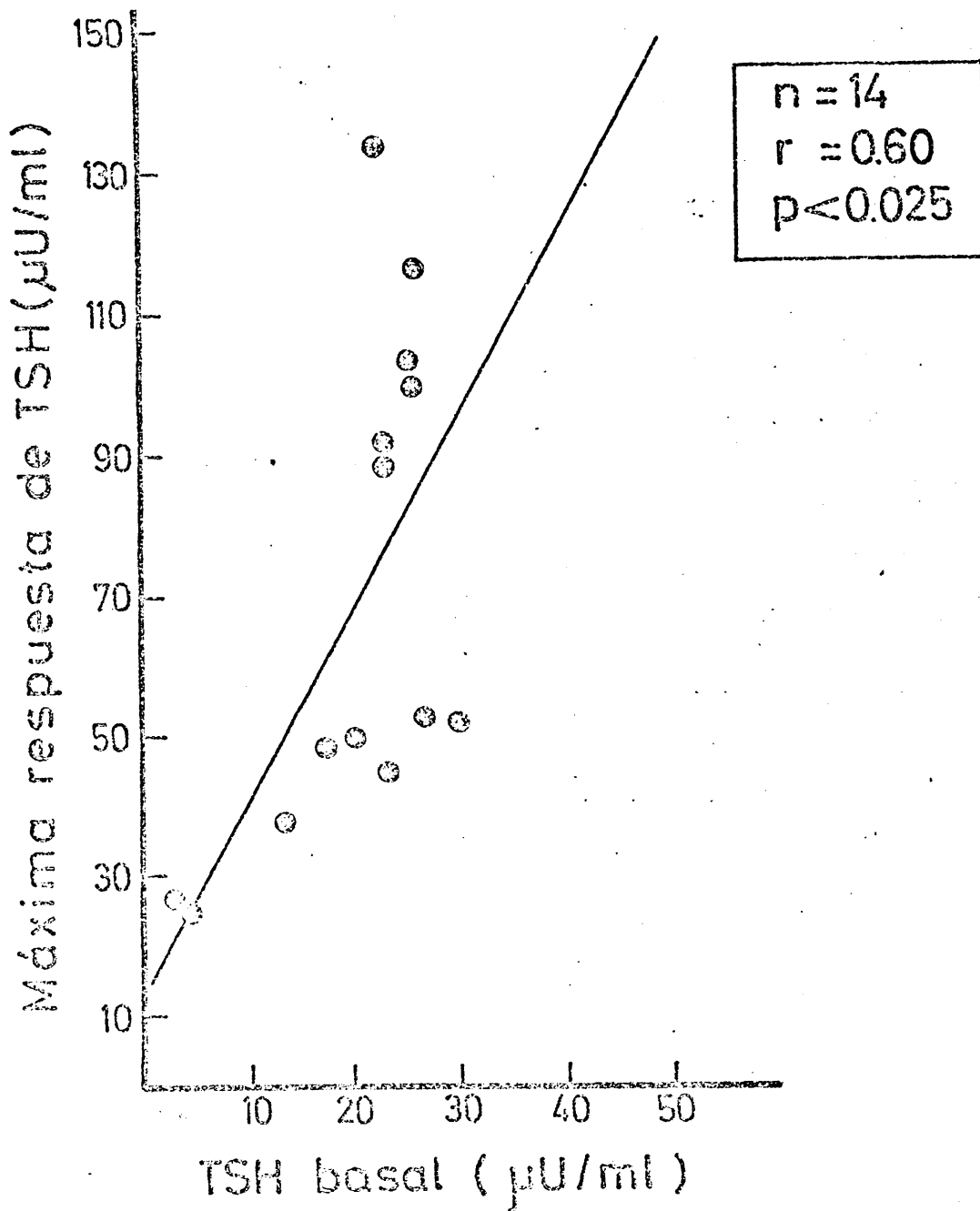


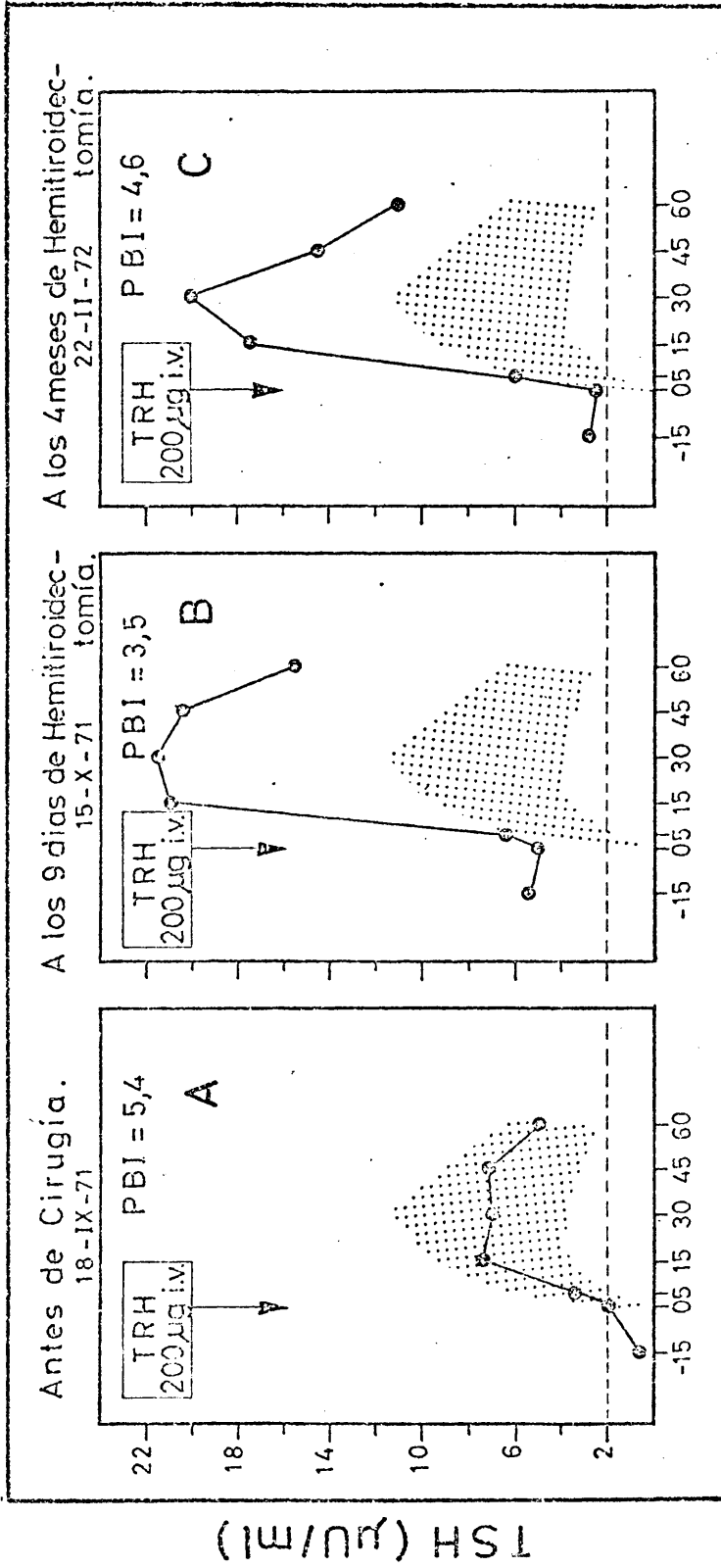
Fig. 21: Máxima respuesta de TSH, después de 200 µg de TRH i.v., representada en función del valor basal de TSH, en un grupo de 4 sujetos con hipotiroidismo primario después de 1-2 meses de tratamiento con T_4 (100-200 µg/día por vía oral). N corresponde al número de test realizados en los 4 sujetos.

III - EVOLUCION ESPONTANEA DE LA FUNCION HIPOFISO-TIROIDEA EN LAS RESECCIONES QUIRURGICAS PARCIALES DE TIROIDES PREVIAMENTE NORMOFUNCIONANTES Y CON EUTIROIDISMO CLINICO ACTUAL.

Pueden verse en la Fig. 22 los resultados obtenidos cuando se estudió la evolución del funcionalismo hipófisis-tiroides después de la hemitiroidectomía practicada en un paciente con nódulo caliente y eutiroidismo:

En situación basal el PBI era normal, de $5,4 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$. Los valores basales de TSH no fueron detectables, al igual que en los controles, y después del estímulo con TRH se obtuvo una respuesta que era superponible a todos los tiempos a la obtenida en el grupo control (Fig. 22-A).

Los resultados obtenidos a los 9 días de la hemitiroidectomía se representan en la Fig. 22-B. Los niveles de hormonas tiroideas en este momento eran inferiores a los basales y menores también que en los controles ($N = 5,0 \pm 1,0 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$). Los valores basales de TSH ahora estaban elevados: $5,3$ y $5,0 \mu\text{U}/\text{ml}$ a los tiempos -15 y 0 minutos respectivamente. Después de la administración de TRH ocurrió un ascenso precoz de TSH ya a los 5 minutos, una elevación más evidente a los 15 minutos y un pico de máxima respuesta a los 30 minutos de $21,5 \mu\text{U}/\text{ml}$. La respuesta fue superior en todos los tiempos a la de los controles.



TIEMPO (minutos)

Fig. 22: Evolución espontánea de la función hipofiso-tiroidea después de resecciones quirúrgicas parciales de tiroides normofuncionantes valorada por los valores basales de TSH y la respuesta al TRH. En todos los momentos la función tiroidea se valoró clínicamente como normal. El área de puntos representa el valor medio \pm DS de los resultados obtenidos en el grupo control.

A los 4 meses de la cirugía se repitió la exploración al mismo paciente (Fig.22-C). El PBI en este momento fué de $4,6 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, normal. Los valores basales de TSH estaban en los límites normales, $2,8$ y $2,5 \mu\text{U}/\text{ml}$ a -15 y 0 minutos respectivamente. Después de TRH se elevaron rápidamente los valores de TSH a los 5 minutos y alcanzaron un pico de máxima respuesta de $19 \mu\text{U}/\text{ml}$ a los 30 minutos. En este tiempo, aunque los valores basales de TSH eran muy próximos a los normales todavía la respuesta de TSH con TRH fué superior a la de los controles, a pesar de ser también normal el PBI.

En tres pacientes se pudo estudiar la respuesta de TSH con TRH entre 5 y 12 meses después de tiroidectomías parciales de glándulas normofuncionantes. En la Fig. 23 se representan los resultados obtenidos. Se ve que en los tres eran normales los valores de hormonas tiroideas circulantes, medidos por el PBI. A pesar de ello los valores de TSH basal estaban claramente elevados en un sujeto, eran próximos al límite de normalidad, aunque un poco elevados en otro y normales en el tercero. Sin embargo después de la administración de TRH en los tres ocurrió una respuesta muy superior a la del grupo control, tanto en el pico máximo, como en los demás tiempos de la curva.

Es importante destacar que en este grupo además de niveles hormonales normales, medidos por el PBI, también la función tiroidea valorada por parámetros clínicos era normal. A pesar de ello la valoración basal de -

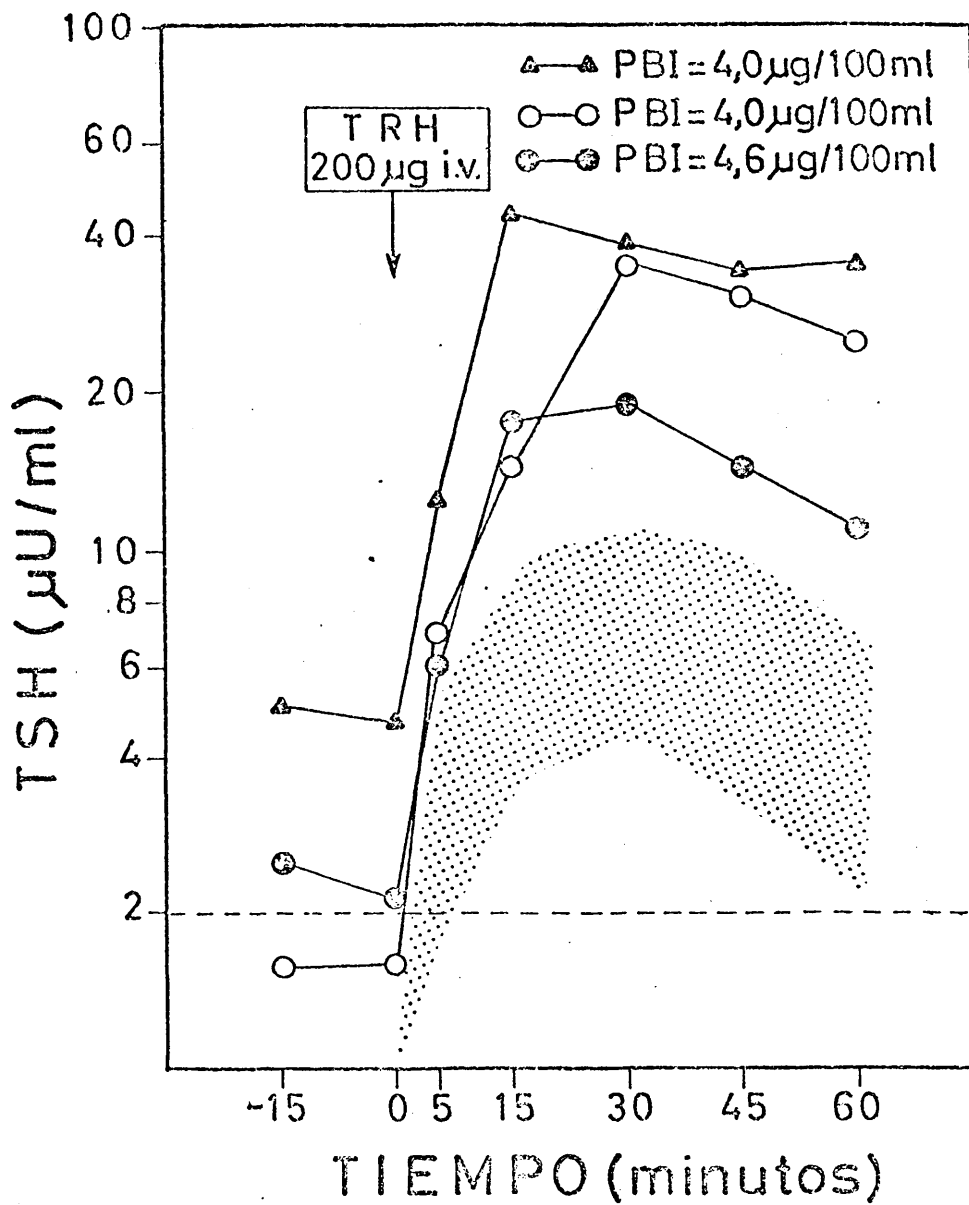
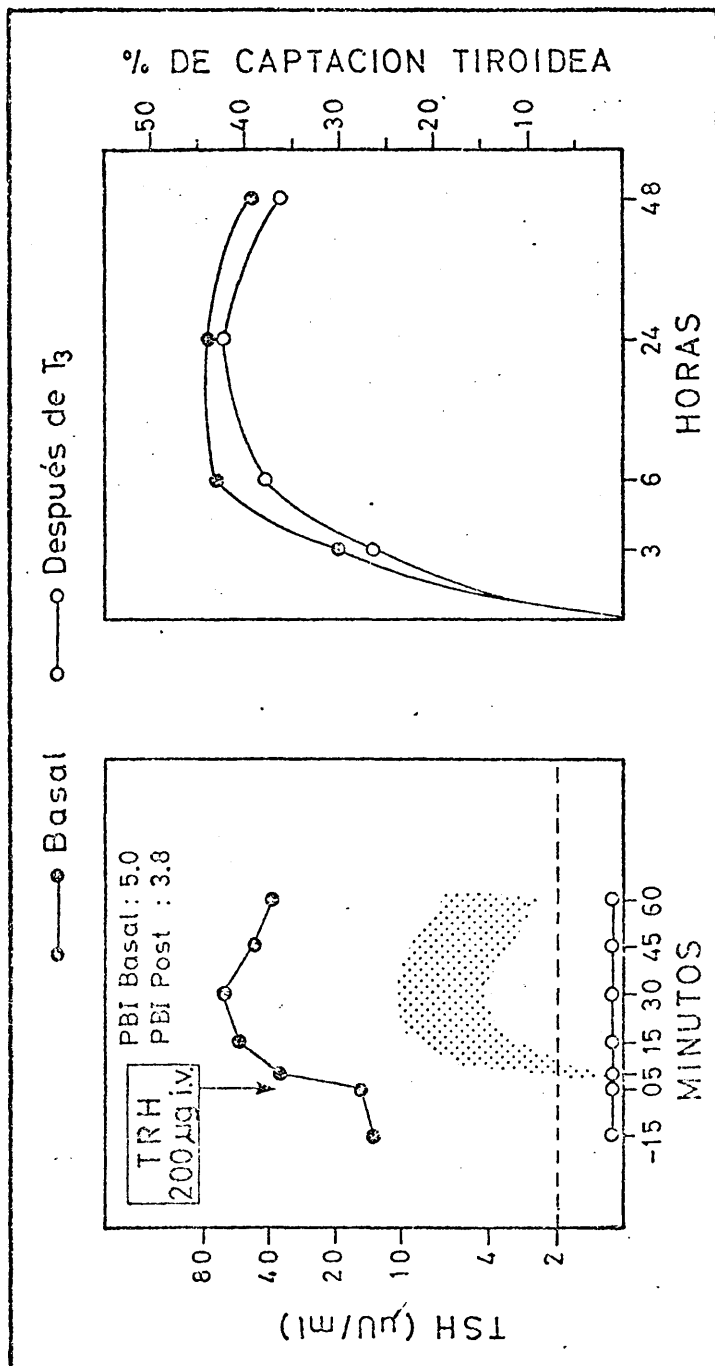


Fig. 23: Representación en escala semilogarítmica de la respuesta de TSH con TRH en 3 sujetos a los que se había realizado tiroidectomía parcial 5-12 meses antes. La función tiroidea valorada clínicamente era normal antes de la cirugía y en el momento de la exploración. El área de puntos representa el valor medio \pm DS de los resultados obtenidos en el grupo control.

TSH y sobre todo la respuesta al estímulo con TRH parecen demostrar situaciones de hipotiroidismo leve, significando que la hipófisis es un tejido muy sensible, en condiciones normales, a variaciones pequeñas de hormonas tiroideas y que además es fácilmente explorable con TRH.

IV - TEST DE SUPRESION CON T_3 Y RESPUESTA AL TRH EN ENFERMEDAD DE GRAVES DESPUES DE TRATAMIENTO CON I .

Se recogen en la Fig.24 los resultados obtenidos en la respuesta de TSH con TRH y de la captación tiroidea con radioiodo en una paciente con Enfermedad de Graves a la que se habian administrado un año antes 6 ml de I^{131} como terapeutica. La situación funcional periférica en el momento del estudio era normal, valorada clínica y bioquímicamente. En ella destacan varios hechos de interés. Por un lado que presentaba valores basales de TSH elevados ($14 \mu\text{U/ml}$) y que respondió de forma concordante con valores de TSH muy por encima de la respuesta observada en los controles. También se observó que -- tras la administración de $100 \mu\text{gr/día}$ de T_3 durante 10 días descendieron los valores basales de TSH a niveles indetectables y que después del estímulo con TRH no ocurrió respuesta valorable de TSH en ninguno de los tiempos del test. El comportamiento de la curva de captación fué el tercer aspecto de interés: en ella pudo verse que antes de la administración de T_3 presentaba unos porcentajes de radioiodo incorporado a la glándula totalmente norma-



TIEMPO

Fig. 24: TSH basal, respuesta al TRH y curva de captación tiroidea de I¹³¹ antes y después de la administración de 100 µg/ día de T₃ durante 10 días a un sujeto con Enfermedad de Graves hiperfuncionante tratado con 6 m Ci de I¹³¹ un año antes. En el momento de la exploración basal era clínicamente eutiroideo. Los valores de TSH se representan en escala semilogarítmica. El área de puntos corresponde a los valores medios ± DS de los controles.

les y que, después de T_3 estos valores no disminuyeron - sensiblemente, considerándose en cuanto a captación tiroidea el test de supresión como negativo.

En esta situación se encuentran, por tanto, valores basales elevados de TSH, con respuesta también elevada al estímulo con TRH, supresión por la T_3 de TSH y de la respuesta al TRH; PBI basal normal que disminuye - después de T_3 y curva de captación basal algo elevada -- que no se suprime tras la administración de dosis suficiente de T_3 .

V - RESPUESTA DE TSH SERICA AL ESTIMULO CON TRH I.V. EN SUJETOS CON BOCIO NORMOFUNCIONANTE.

A) Perfil de la respuesta: En la Fig.25 se representan los resultados obtenidos en 15 sujetos con bocio y eutiroidismo clínico y bioquímico. Los valores basales de TSH eran en todos inferiores a $2 \mu\text{U/ml}$, límite de sensibilidad del método. Tras la inyección de TRH se inicia un ascenso precoz significativo a los 5 minutos, un pico de máxima respuesta a los 15 minutos, y a partir de este tiempo comienza el descenso en los valores de TSH que sólo es significativo a los 60 minutos en relación con el pico de máxima respuesta.

Comparativamente con los controles es de destacar como único dato diferente, una mayor precocidad del -

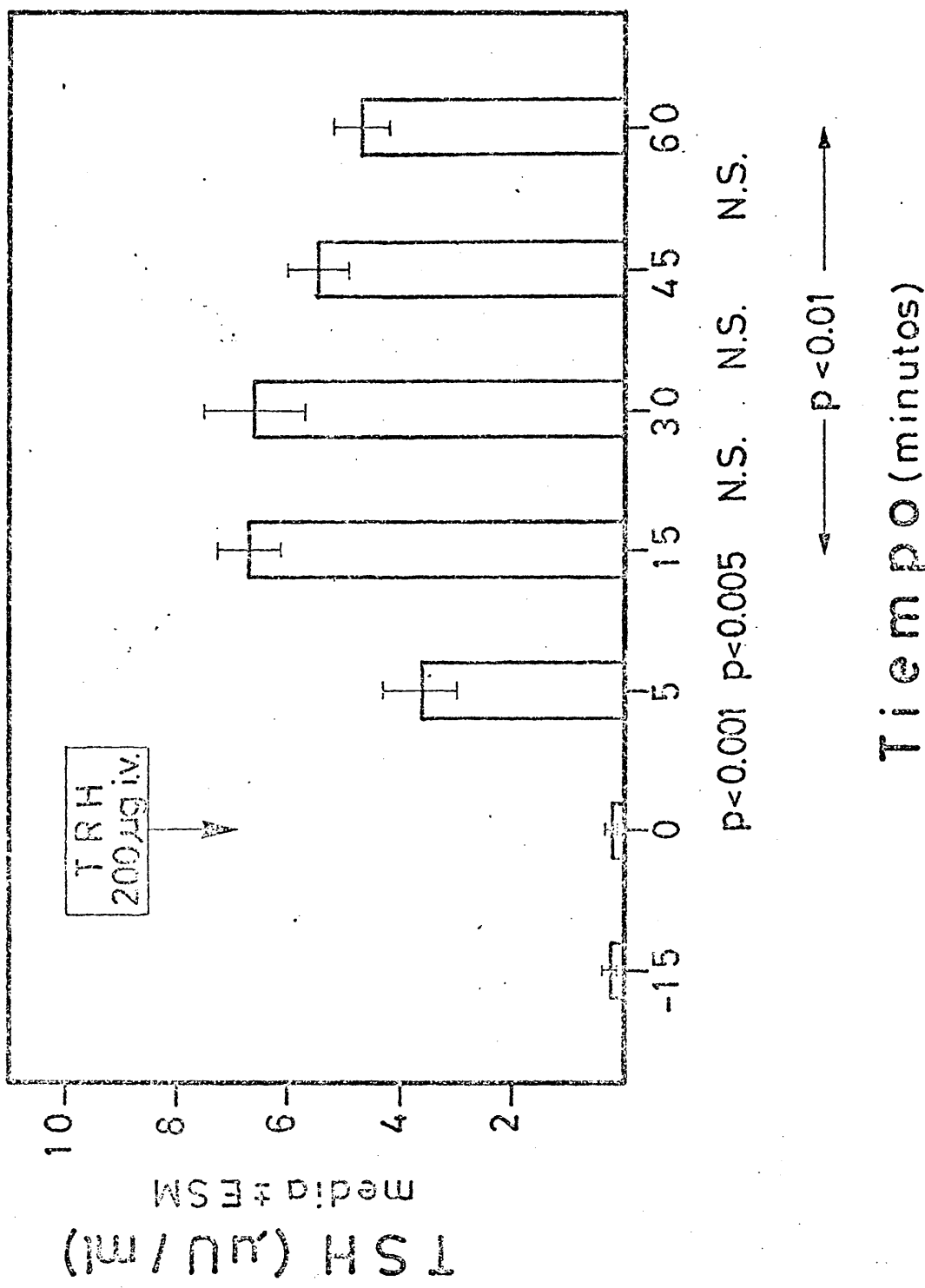


Fig. 25: Características de la respuesta de TSH con 200 µg i.v. de TRH en 15 sujetos con bocio y normofunción tiroidea. Se representa la significación estadística entre cada uno de los tiempos de respuesta (NS = No significativo, p > 0,05).

pico de máxima respuesta. El componente descendente de la curva describe una pendiente de características similares a la del grupo control.

B) Valoración cuantitativa de la respuesta: En la Fig.26 puede verse de forma comparada las características cuantitativas de este grupo en relación con los controles. Se observa que no hay diferencias valorables, en los valores basales de TSH de ambos grupos, pues en ninguno de los dos están por encima del límite de sensibilidad del método; tras el estímulo con TRH se obtiene una respuesta que no es cuantitativamente distinta de la de los controles a ninguno de los tiempos. Aunque se observan algunas diferencias en los valores medios, estas no son estadísticamente significativas.

Para valorar si existía alguna diferencia en la respuesta global se ha utilizado la comparación estadística de la suma de los valores de TSH a todos los tiempos después de la administración del TRH. En la Fig.27 se representan los resultados. En ella se ve que aunque los valores medios son algo inferiores en el grupo de sujetos con bocio eutiroideo no hay diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

Parece evidente, por tanto, que en los sujetos con bocio eutiroideo no existen valores basales de TSH elevados, cosa ya conocida, y además que no se distingue la respuesta de TSH hipofisaria con estímulo de TRH de la

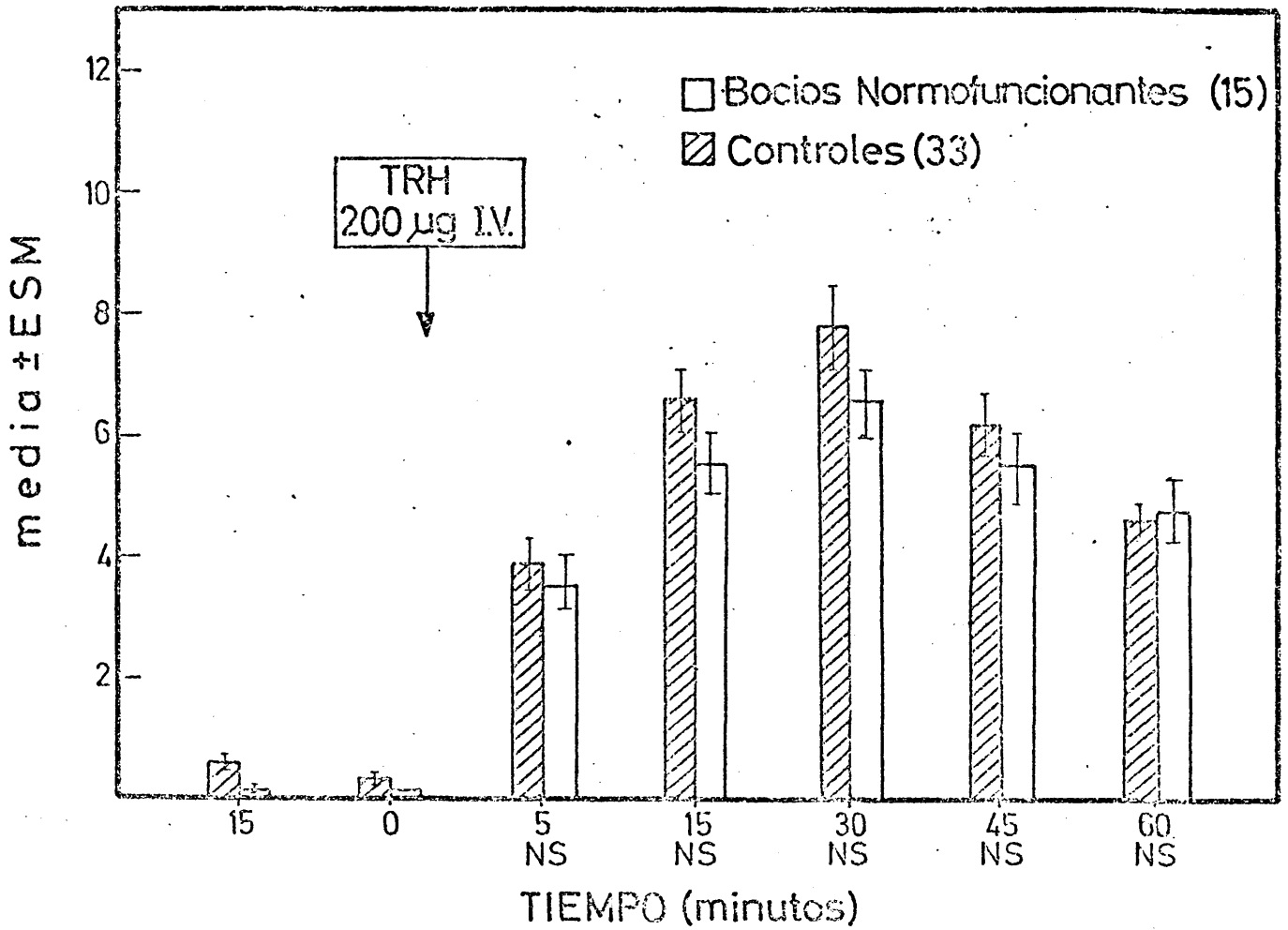


Fig. 26: Representación comparada de la respuesta de TSH en sujetos normales y en pacientes con bocio y normofunción tiroidea. Significación estadística de las diferencias (NS = No significativo, $p > 0,05$).

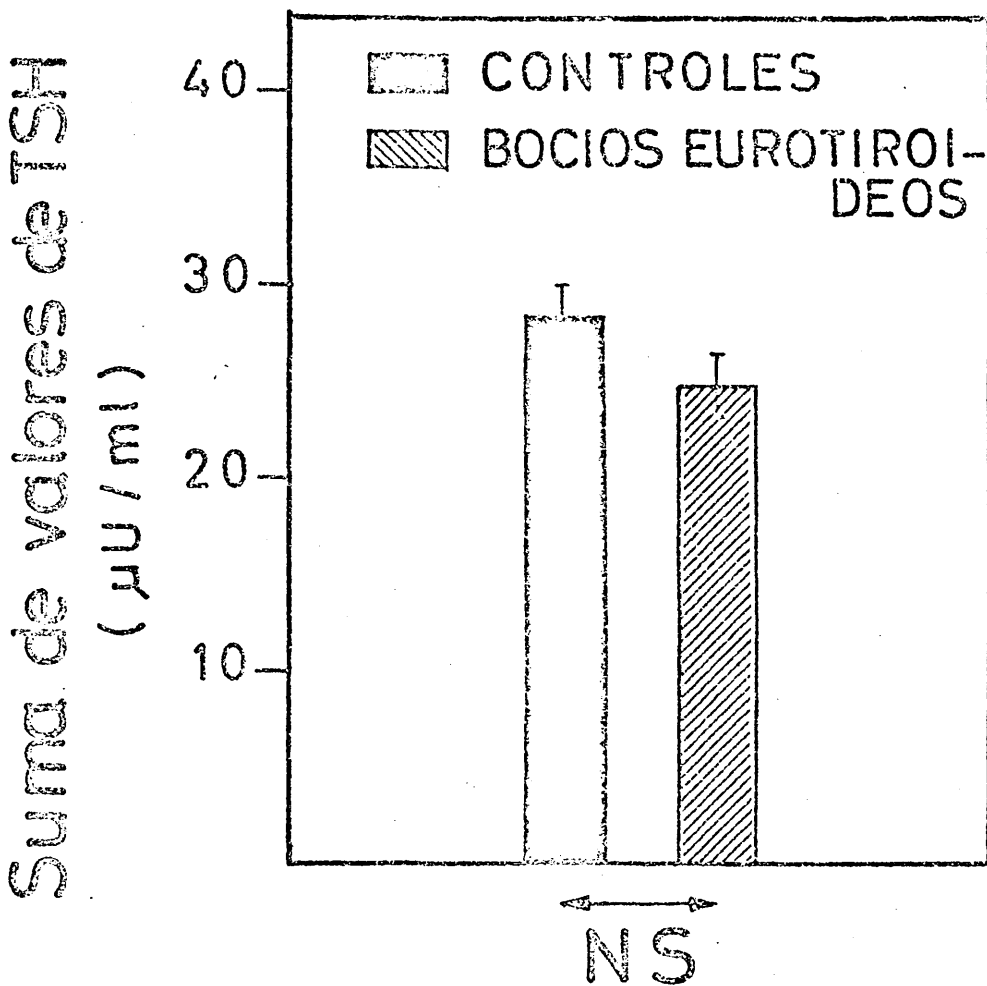


Fig. 27: Representación comparada de las sumas de los valores de TSH a todos los tiempos de respuesta -- - del grupo control (33) y bocios con entiroidismo clínico y bioquímico (15) (NS = No significativo, $p > 0,05$).

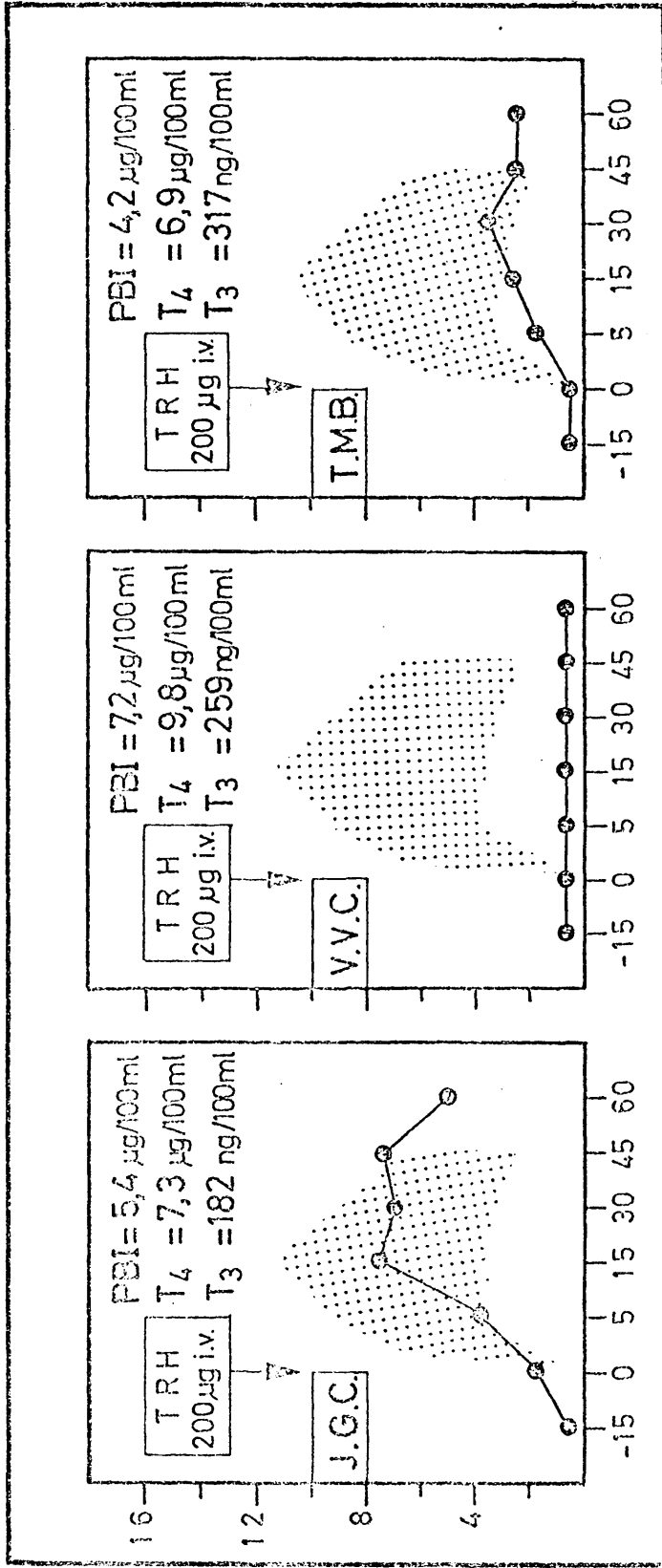
obtenida en el grupo control.

VI - RESPUESTA DE TSH SERICA AL ESTIMULO CON TRH I.V. Y NIVELES DE T_4 Y T_3 EN SUJETOS CON NODULOS TIROIDEOS CALIENTES Y NORMOFUNCION PERIFERICA.

Se realizó el test en 3 sujetos con diagnóstico clínico y gamma-gráfico bien comprobado de nódulos calientes y normofunción tiroidea. Los 3 tenían además PBI normal. Los resultados obtenidos se ven en la Fig. 28. - En todos existían valores basales de TSH por debajo de $2 \mu\text{U/ml}$, límite de sensibilidad del método, no pudiéndose por ello descartar diferencias entre ellos. Tras estímulo con TRH en uno de ellos (J.G.C.) se observa una respuesta de TSH similar a la de los controles a todos los tiempos. En otro (V.V.C.) no se observó ninguna respuesta medible a ninguno de los tiempos siguientes al estímulo. En el tercero (T.M.B.) se evidenció una respuesta que fué inferior a la obtenida en controles a todos los tiempos siguientes al estímulo.

Es evidente, por tanto, que en estas situaciones clínicas existe una gradación en la inhibición hipofisaria por las hormonas tiroideas pues en un caso se obtuvo respuesta normal, en otro inferior a la de los controles y en un tercero no se detectó ninguna respuesta de TSH.

De gran interés son también los resultados obten



Tiempo (minutos)

Fig. 28: Respuesta de TSH sérica al estímulo con TRH i.v. y niveles de T_4 y T_3 en sujetos con nódulos tiroideos calientes y eutiroidismo clínico. T_3 y T_4 se han valorado por Radioinmunoensayo. El área de puntos representa el valor medio \pm DS de los controles.

nidos de la valoración de T_4 y T_3 en el suero de estos - pacientes por RIA (Nichols Institute for Endocrinology - USA). Los valores de T_4 normales con esta técnica son de 5-13 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$ y de T_3 de 80-220 $\text{ngr}/100\text{ ml}$. En el primer sujeto (J.G.C.) eran normales los valores de T_4 (7,3 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$) y T_3 (182 $\text{ngr}/100\text{ ml}$). En el segundo (V.V.C) era normal el valor de T_4 (9,8 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$) y elevado el de T_3 (259 $\text{ngr}/100\text{ ml}$). En el tercero (T.M.B.) era también normal el valor de T_4 (6,9 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$) y muy elevado el de T_3 (317 $\text{ngr}/100\text{ ml}$). Si se intenta relacionar la respuesta al TRH con los niveles de T_4 y T_3 en plasma vemos que los dos sujetos que respondieron menos que los controles, tenían niveles de T_3 elevados en plasma, mientras - que los niveles de T_4 estaban dentro de límites normales. Es sorprendente observar además que dos de los tres sujetos de este grupo presentaban elevación exclusiva de los niveles de T_3 y no de T_4 , situación que se describe en la literatura como de considerable rareza cuando se estudian grupos con patología tiroidea diversa.

VII - RESPUESTA DE TSH SERICA AL ESTIMULO CON TRH I.V. - EN SUJETOS CON HIPERTIROIDISMO PRIMARIO.

Se incluyen en este grupo 17 sujetos con hiperfunción tiroidea primaria por Enfermedad de Graves, adenoma tóxico o bocio nodular hiperfuncionante.

En la Fig. 29 se representan los resultados obte-

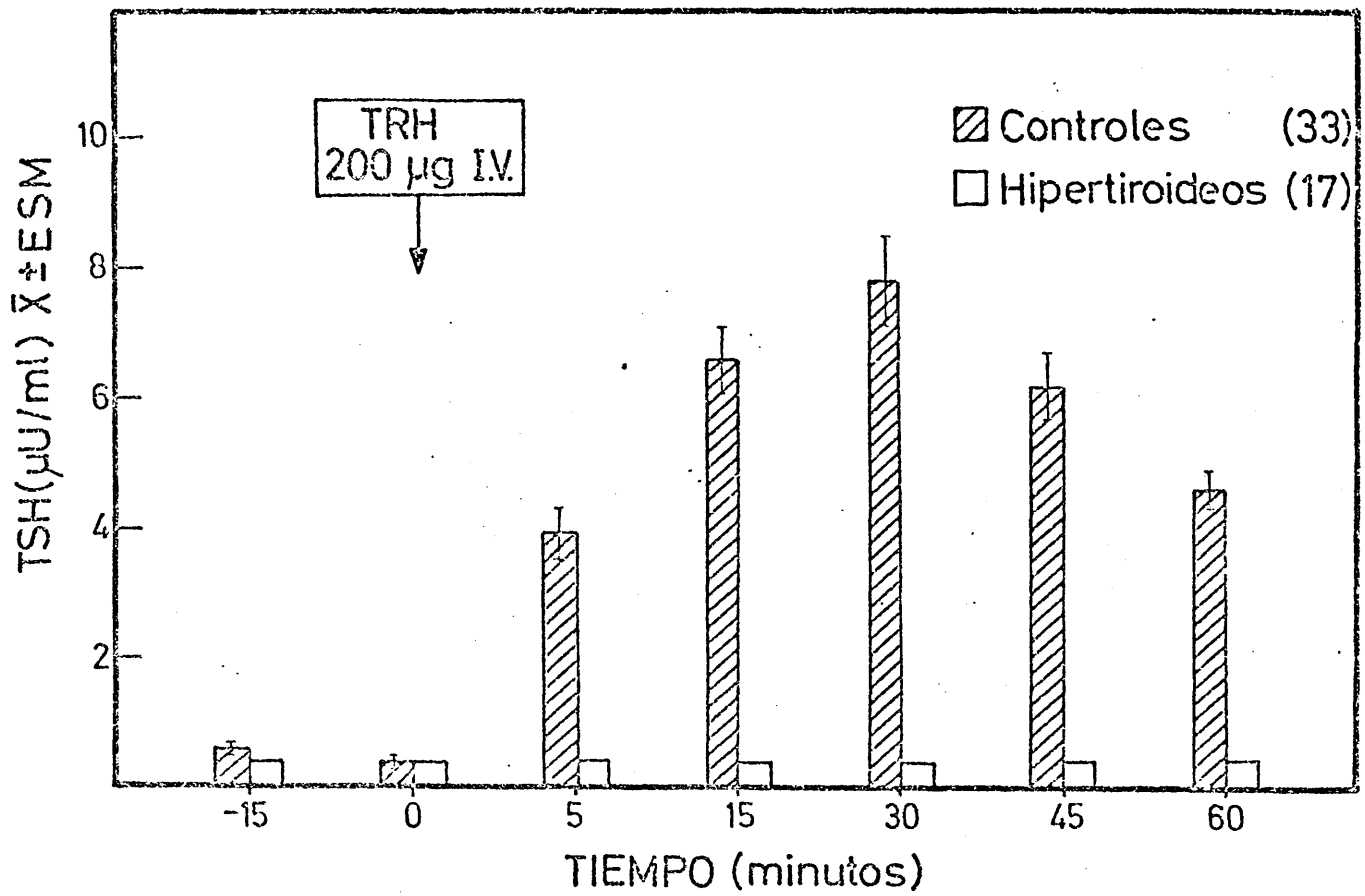


Fig. 29: Respuesta de TSH sérica al estímulo con TRH iv en 17 sujetos con hipertiroidismo primario vs controles.

nidos comparados con el grupo control. Se ve que los valores basales y a todos los tiempos del test no fueron en ningun caso detectables. No se puede asegurar que en algún sujeto haya ocurrido una respuesta mínima, pero sí se puede afirmar que esta respuesta no fué detectable en ninguno de estos sujetos, es decir, no fué nunca superior a $2 \mu\text{U/ml}$, límite de sensibilidad del método.

VIII - SUPRESION POR T_3 DE LA CAPTACION TIROIDEA Y DE LA RESPUESTA AL TRH EN BOCIOS NORMOFUNCIONANTES.

La realización del test de supresión administrando T_3 ha sido una prueba habitual que precisaba las características funcionales de muchos bocios. La utilidad de este test en relación con el de TRH-TSH se puede discutir a la vista de los resultados obtenidos y representados en las Fig. 30 y 31. En ellas se recogen las respuestas de TSH tras la inyección de TRH antes y a los 7 días de la administración de $75 \mu\text{gr/día}$ de T_3 por via oral, y los valores de captación de Radioiodo por el tiroides antes y durante los días 8, 9 y 10 de la administración de la T_3 . Se puede ver que en los cuatro sujetos explorados existía respuesta valorable de TSH con TRH en situación basal. En tres de los casos esta respuesta fué similar a la de los controles; en uno de ellos (M.G.V.) hubo respuesta detectable pero algo por debajo del area de respuesta que delimitaron los controles.

V.I.C.

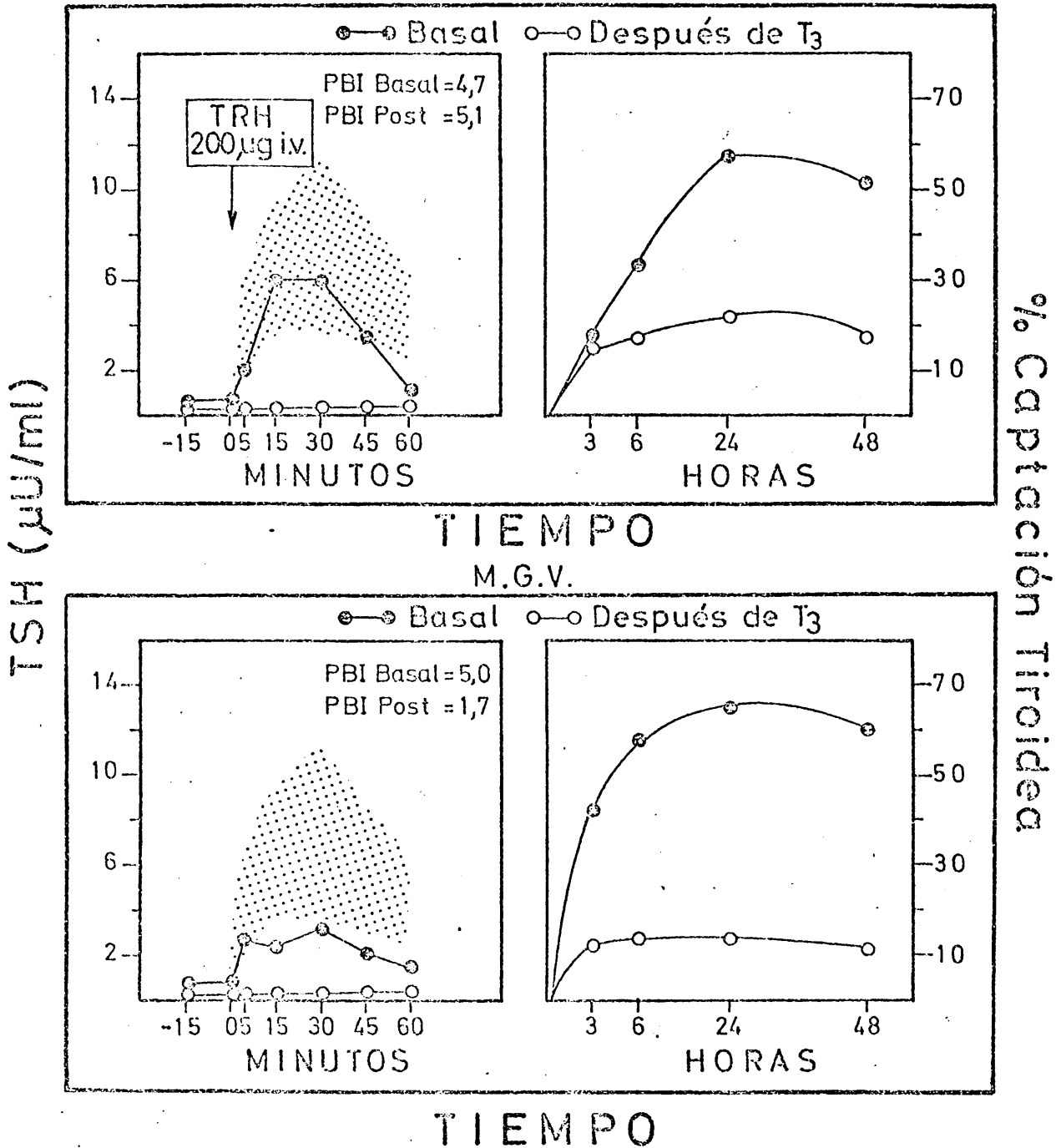
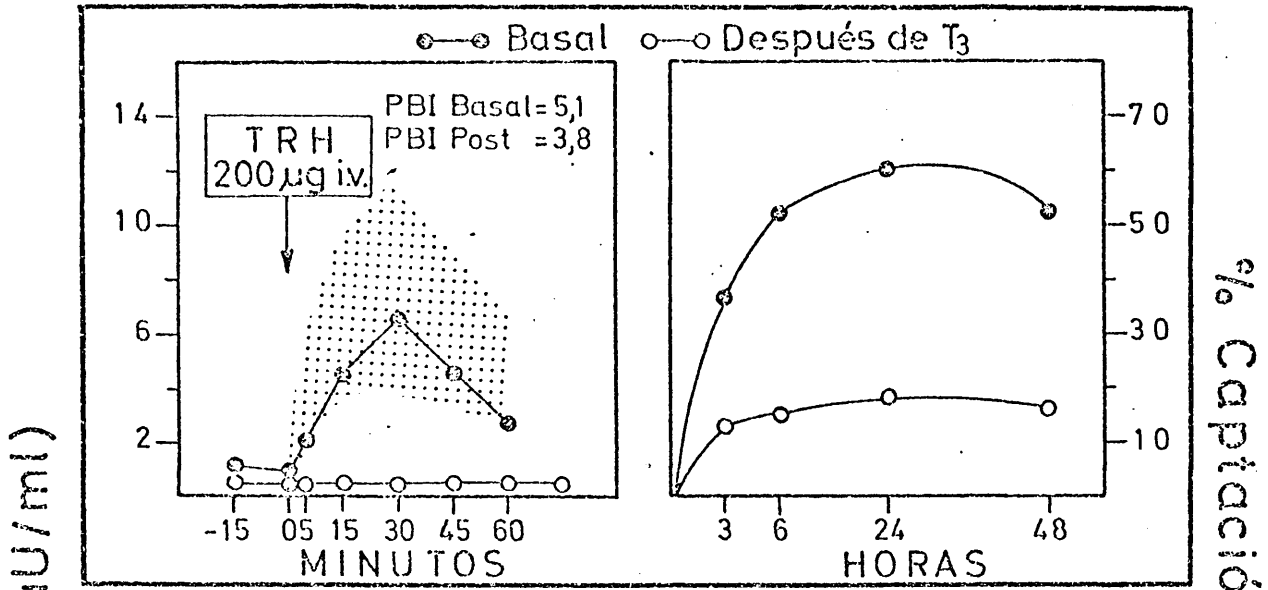
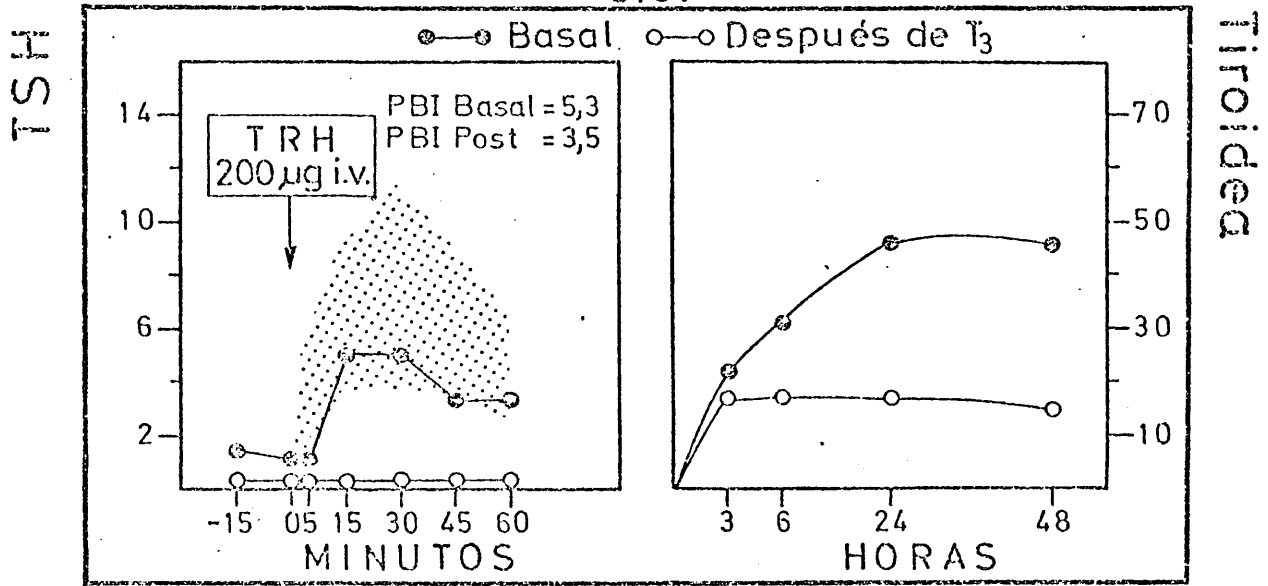


Fig. 30: Representación de la supresión por T₃ (75 μgr/día durante 10 días, via oral) de la respuesta de TSH al TRH y supresión coincidente de la captación tiroidea de I¹³¹ en sujetos con bocio y normofunción tiroidea. El área de puntos representa el valor medio ± DS de los controles.

L.L.A.



G.C.



TIEMPO

% Captación Tiroidea

TSH (µU/ml)

Fig 31: Supresión por T₃ (75 µgr/día durante 10 días, via oral) de la respuesta de TSH al TRH y supresión coincidente de la captación tiroidea de I¹³¹ en sujetos con bocio y normofunción tiroidea. El área de puntos representa el valor medio ± DS de los controles.

Tras la administración de las dosis referidas - de T_3 se inhibió esta respuesta de TSH en los cuatro sujetos, no observándose en ningún momento valores detectables de TSH.

En cuanto al estudio de captación tiroidea con radioiodo destacan en todos ellos valores de captación -- entre 45 y 65% a las 24 horas y en dos de ellos (L.L.A. y M.G.V.) con perfil de ascenso precoz de los porcentajes - de Iodo captado por el tiroides.

Tras la administración de T_3 se observó descenso significativo en los cuatro sujetos de los valores de captación, por debajo del 50% de la basal a las 24 horas, de tal forma que en todos pudo considerarse positivo el test de supresión.

Los resultados fueron concordantes en cuanto que todos estos sujetos con valores elevados de captación y bocio, respondieron al estímulo con TRH y suprimieron -- tras la administración de T_3 , al mismo tiempo que con su aporte se inhibía la respuesta de TSH.

IX - VALORACION FUNCIONAL DURANTE TERAPEUTICA SUSTITUTIVA CON T₃ Y T₄ MIDIENDO LA RESPUESTA HIPOFISARIA DE TSH CON TRH EN SUJETOS CONSIDERADOS EUTIROIDEOS.

Todas las técnicas que se realizan para valorar la situación funcional periférica tienen unos márgenes - tan amplios de variación que no permiten observar pequeñas alteraciones funcionales. Así ocurría la dificultad - grande para controlar con finura a los pacientes sometidos a terapeutica sustitutiva con hormonas tiroideas. La gran sensibilidad del tejido hipofisario, en cambio, y su fácil estudio con TRH, midiendo la respuesta de TSH, permiten valorar con mas detalle el estado funcional durante el tratamiento sustitutivo.

A efectos comparativos y de demostración se han estudiado sólo pacientes con mixedema primario o tiroidectomizados totales, todos sin tejido tiroideo funcionando. Se les administraba a todos dosis constantes de hormonas tiroideas T₃ ó T₄ y se valoraba la respuesta de TSH - con TRH a tiempos variables, siempre despues de tratamiento prolongado. En todos los sujetos la valoración de función periférica con los métodos habituales se habian considerado normal.

En la Fig.32 se representan los resultados obtenidos en tres pacientes tratados cronicamente con 75 μ gr. diarios de T₃ por vía oral. En todos ellos no eran practi

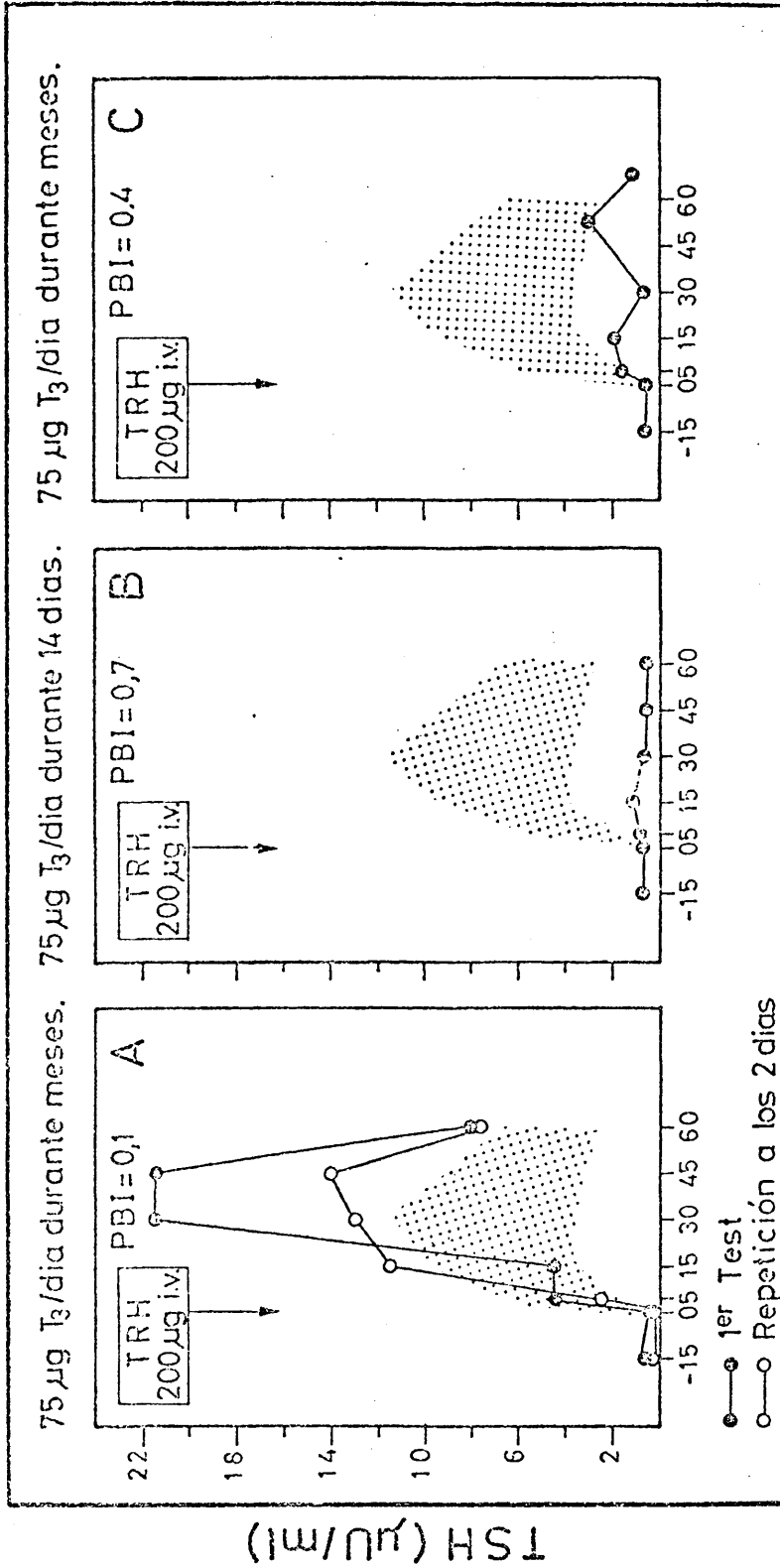


Fig 32: Valoración de la situación funcional durante terapéutica sustitutiva con T_3 , midiendo la respuesta hipofisaria de TSH con TRH. Todos los sujetos eran clínicamente eutiroides en el momento de la exploración. El área de puntos representa el valor medio \pm DS de los controles

camente detectables los valores de PBI. En la Fig.32-A se pueden ver los resultados obtenidos en uno de ellos; los valores basales de TSH eran similares a los de los controles, es decir bajos; pero tras el estímulo con TRH se obtuvo una respuesta algo superior a la de los controles en los dos test realizados con intervalo de dos días, - siendo algo más baja la respuesta del segundo test.

En la Fig.32-B se pueden ver los resultados obtenidos en otro paciente. En éste no eran detectables los valores basales de TSH y tampoco ocurrió ninguna respuesta después de TRH.

En el tercer sujeto (Fig.32-C) los valores basales de TSH eran indetectables y después de TRH ocurrió una mínima y perezosa respuesta, muy por debajo de la observada en el grupo control.

La valoración por tanto de la respuesta hipofisaria al TRH demuestra que aún con iguales dosis de T_3 - como terapéutica y con valoración funcional por otros métodos normal, la situación real de función no es igual. En el primer caso se estaría en situación de dosificación algo insuficiente o normal, en el segundo de sobredosificación y en el tercero de muy discreta sobredosificación o normal.

Más sorprendentes son los resultados obtenidos en los pacientes tratados con terapéutica sustitutiva de

T₄ crónicamente (Fig.33), sobre todo si tenemos en cuenta que a todos ellos se les había considerado clínicamente muy mejorados y en situación funcional aceptable, no olvidando los riesgos cardiovasculares de la sobredosificación. En cinco de los pacientes se consideró la dosis de 100 μ gr/día por vía oral suficiente para alcanzar esa situación y en dos se administraron 150 μ gr/día, la que se consideró ya suficiente.

Todos los pacientes estudiados presentaban valores basales elevados, en uno de ellos hasta 170 μ U/ml., y todos tuvieron respuesta de TSH con TRH concordante muy elevada, con respecto siempre a los sujetos controles. - Ello evidencia claramente lo insuficiente de la terapéutica administrada al mismo tiempo que una gran variabilidad individual en la sensibilidad de los distintos sujetos a una determinada dosis de T₄, administrada como sustitución total, por vía oral. Por otra parte, si se analizan comparativamente los niveles de hormonas tiroideas circulantes, valorados por el PBI, parece confirmarse - que, aunque son similares a los encontrados en sujetos - controles, hay que considerarlos relativamente bajos para mantener una función tiroidea normal, lo que ya era - conocido, aunque valorando la función tiroidea por otros métodos distintos del test de TRH-TSH.

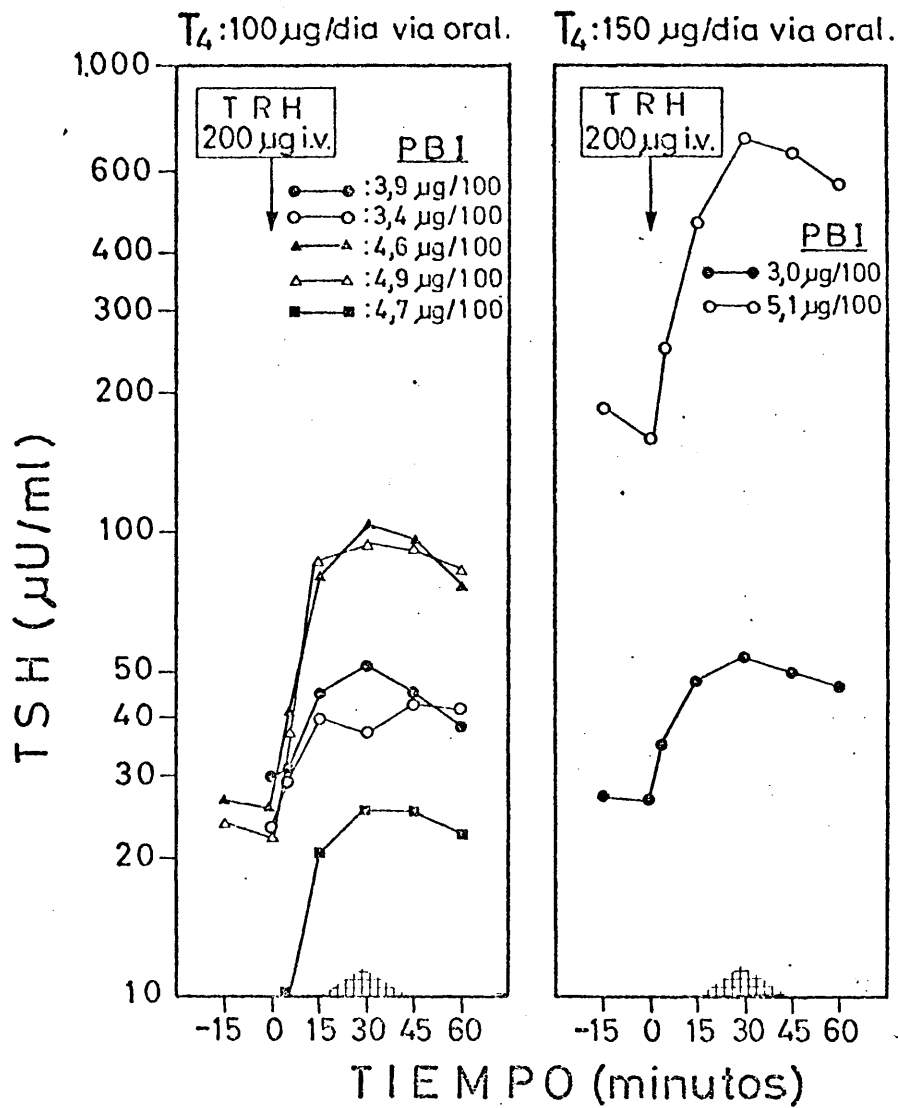


Fig 33: Valoración de la situación funcional tiroidea durante terapéutica sustitutiva con T₄ midiendo la respuesta hipofisaria de TSH con TRH. Los valores de TSH se representan en escala semilogarítmica. El área cuadrículada corresponde a los valores del grupo control.

X - VALORACION DE LA FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CONTAMINADOS POR IODURO MEDIANTE LA MEDIDA DE RESPUESTA DE TSH CON TRH.

En 7 sujetos contaminados por Ioduro procedente o de aporte medicamentoso o de contrastes radiológicos, en los que no eran fidedignas la mayoría de las pruebas o valoraciones de función tiroidea, se realizó el test - en las condiciones habituales. Los resultados se representan en la Fig 34 . Se ve que dos de estos pacientes (I.R. P. y C.P.G.) presentaban valores basales elevados de TSH y respuesta mucho mas elevada que los sujetos controles. En los dos se llegó al diagnóstico clínico definitivo de mixedema por Ioduro. En otro de ellos (A.P.H.) se encontró valor basal normal de TSH pero con respuesta más elevada y con pico de máxima respuesta mas retrasado (45 minutos) que en los controles. En él se llegó al diagnóstico definitivo de hipotiroidismo terciario por adenoma hipofisario no funcionante.

En dos del grupo (P.F.G. y J.R.R.) se encontraron basal y respuesta de TSH con TRH similares a la del grupo control. En uno de ellos (P.F.G.) el diagnóstico definitivo fué de tumor hipotalámico con eutiroidismo, y en el otro (J.R.R.) de bocio nodular normofuncionante.

En los dos pacientes restantes (J.G.S. y M.C.O.) no se detectaron ni valores basales ni respuesta de TSH

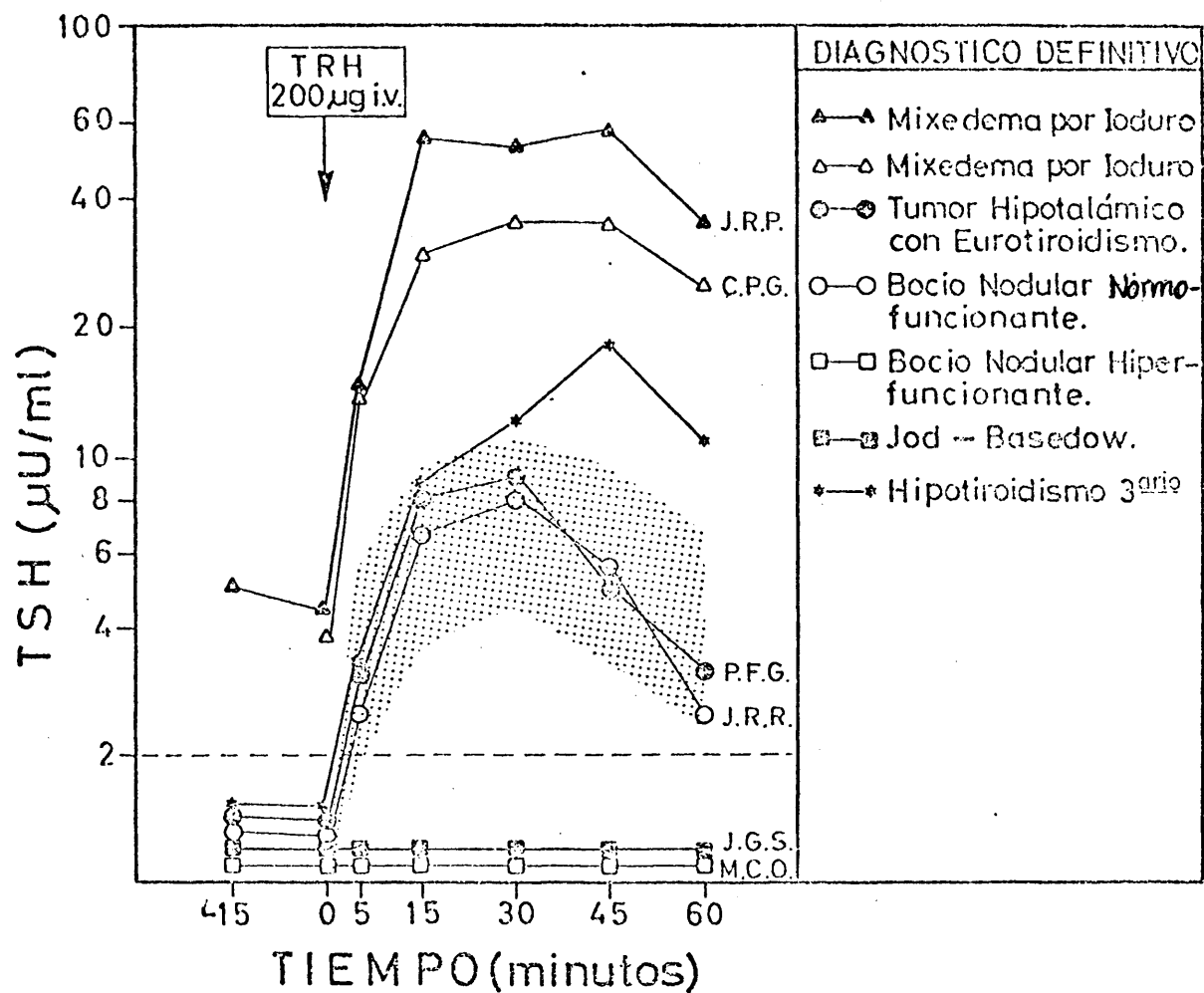


Fig 34: Valoración de la función tiroidea en 6 pacientes contaminados por Ioduro, mediante la respuesta de TSH al TRH. Se indica el diagnóstico definitivo al que se llegó en cada caso. El área de puntos representa los valores del grupo control. Escala semilogarítmica.

con TRH. En uno de ellos (M.C.O.) el diagnóstico definitivo fué de bocio nodular hiperfuncionante y en el otro (J.G.S.) de Jods-Basedow.

Se encontraron, por tanto, en este grupo de 7 sujetos 2 con hipofunción tiroidea primaria, uno con hipofunción de causa suprahipofisaria, dos con función tiroidea normal y dos con hiperfunción tiroidea primaria. Se representan también en la figura los diagnósticos definitivos en los sujetos del grupo, pudiéndose con ello observar la total coincidencia entre la respuesta en el test de TRH-TSH y el diagnóstico definitivo de función tiroidea, de acuerdo con los resultados anteriormente expuestos. Esta coincidencia parece recalcar la fidelidad del test de TRH-TSH y apuntar una situación clínica más en que puede ser de la máxima utilidad.

XI - REPERCUSION FUNCIONAL DE LA INHIBICION DE LA DESIODACION DE L-T₄ Y L-T₃ POR EL PTU MEDIDA POR LA LIBERACION DE TSH POR EL TRH EN HUMANOS.

Desde hace tiempo es conocido que el PTU produce una inhibición de la desiodación periférica de la T₄. El PTU además de inhibir la desiodación parece que disminuye, al mismo tiempo, la cuantía de la acción hormonal determinada por una dosis de T₄, midiendo algunos parámetros de función periférica. Pero ahora, al disponer de -

TRH sintético, parece factible estudiar la repercusión funcional que determinaría sobre un tejido tan sensible a las hormonas tiroideas, como es la hipófisis, el sólo hecho de inhibir la desiodación de T_4 por el PTU, pues es sabido y hemos confirmado anteriormente en nuestros datos, que las hormonas tiroideas inhiben la liberación de TSH que provoca la administración de TRH. Por tanto la utilización de este parámetro tan sensible a la acción de la T_4 permitiría estudiar si la acción inhibidora que ejerce, se modifica o no, al administrar simultaneamente PTU e inhibir su desiodación. Si el efecto de la T_4 no se debe a ella misma, sino a la cantidad de T_3 o de otro producto de desiodación que se forme o a la propia reacción de desiodación, al inhibirse su desiodación deberá ser menor la acción frenadora que ejerce sobre la liberación de TSH por el TRH, es decir, deberá ocurrir una respuesta mayor de TSH a una misma dosis de TRH. Todo ello significaría una menor efectividad funcional de la T_4 al inhibirse su paso a T_3 u otros metabolitos parcialmente desiodados.

Para realizar esta hipótesis escogimos tres pacientes sin tiroides, dos de ellos con mixedema primario y otro al que se había realizado tiroidectomía total comprobada. En los tres se realizó terapéutica sustitutiva con dosis constantes de T_4 diarias durante dos a tres meses, con las que se alcanzaron unos niveles de TSH próximos a la normalidad, aunque algo mas elevados. Transcurrido este tiempo de tratamiento con dosis constantes de

T_4 y continuando con igual dosis, en dos de ellos se realizaron estímulos con 200 μ gr. de TRH, dos veces sucesivas, con intervalo de cuatro días; después de realizar los dos test y, siguiendo con la dosis constante de T_4 diaria, se añadió la administración de 200 mgr. cada 8 horas de 6-Propiltiouracilo por vía oral. Se repitieron los test de TRH-TSH al 7^o y 11^o días de administrar T_4 y PTU.

Es importante hacer notar que todos los valores de TSH se determinan en el mismo ensayo. En la Fig.35 se representan estadísticamente comparados los resultados obtenidos antes y después de la administración de PTU considerando cada paciente como un experimento aislado. Se ha utilizado para la valoración comparativa, la suma de los incrementos de TSH ($\Sigma \Delta$ TSH), sobre la basal, obtenidos a los tiempos 5, 15, 30, 45 y 60 minutos en los dos test previos y en los realizados después de T_4 +PTU. En el experimento I se ve que el valor medio después de PTU es superior al obtenido con la administración de T_4 solamente; sin embargo no es estadísticamente significativa la diferencia ($p < 0,1$) en el experimento II la $\Sigma \Delta$ de TSH después de PTU+ T_4 tiene un valor medio superior al de sólo T_4 y la diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Por tanto parece deducirse de ello, aunque solo son dos experimentos todavía, que al inhibirse la desiodación de T_4 por el PTU aumenta la respuesta de TSH valo

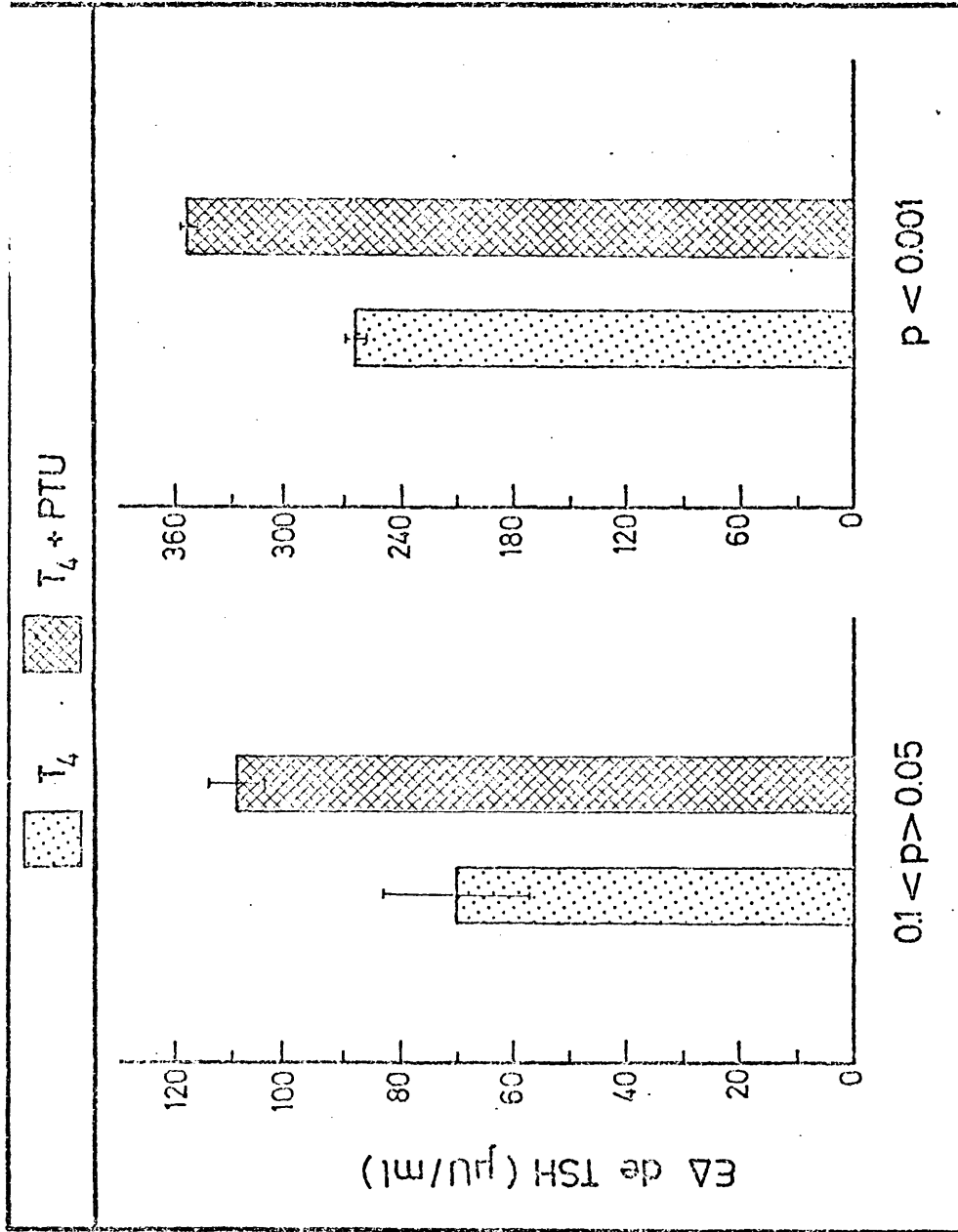


Fig 35: Efecto del propiltiouracilo sobre la secreción de TSH por la hipófisis en respuesta al TRH, en sujetos tratados con L-T₄; se representan los valores medios \pm ESM de las sumas de incrementos de TSH en plasma a los 5, 15, 30, 45 y 60 min. de la administración de TRH.

rada por el area de respuesta o suma de incrementos de la respuesta obtenida tras el estímulo hipofisario con 200 μ gr. de TRH intravenoso.

Paralelamente a los experimentos anteriores, en el tercer sujeto, como ya dijimos, se realizó el mismo planteamiento pero en lugar de PTU se añadió Metimazol a la administración de T_4 , que es sabido no tiene el efecto de inhibición de desiodación propio del PTU. Se realizó un solo test de TRH-TSH antes y otro a los 10 días de T_4 más Metimazol. Como puede verse en la Fig. 36 no hay prácticamente diferencia en los valores medios de los dos test utilizando también la suma de incrementos sobre la basal a todos los tiempos de respuesta. Con ello parece más fácil sostener que las variaciones observadas con PTU estén relacionadas con su efecto particular bien conocido de inhibir la desiodación de la T_4 y por tanto su paso a T_3 , existiendo alguna relación funcional entre esta inhibición y la acción frenadora de la liberación de TSH hipofisaria por el TRH.

El mismo planteamiento experimental se realizó con un sujeto al que se le administraba T_3 como terapéutica sustitutiva durante meses (25 μ gr/8 horas por vía oral). Se realizaron dos test de TRH con intervalo de dos días en esta situación y un tercero después de tomar además 200 mgr. cada 8 horas, durante 9 días, de PTU por vía oral.

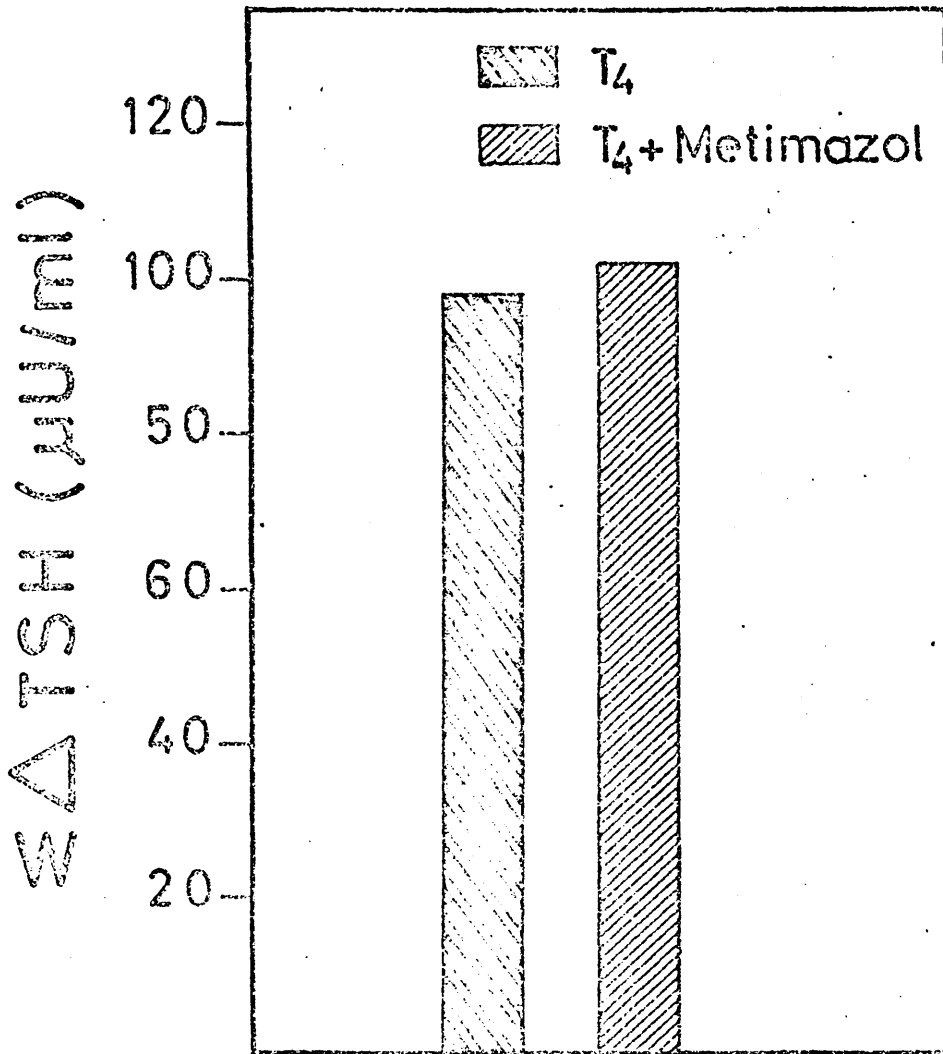


Fig 36: Falta de efecto del metimazol sobre la secreción de TSH en respuesta al TRH durante la administración de dosis constantes de L-T₄. Los datos representados son los mismos que en la fig anterior.

Los resultados obtenidos se representan en la Fig.37. En ella puede verse que en todos los test los niveles de TSH basal estaban por debajo del límite de detectabilidad. En el primer test, antes de PTU, se observa una elevación de TSH rápida a los 5 minutos, que alcanza un pico máximo a los 30 y 45 minutos de 21,3 μ U/ml. Repetido el estímulo dos días después se obtuvo una respuesta algo más baja, con valor máximo a los 45 minutos de 14 μ U/ml. Después de añadir PTU a la administración de T_3 la respuesta presentó un pico máximo a los 30 minutos de 5 μ U/ml, siendo todos los valores muy inferiores a los obtenidos en los dos test previos. Parece, por tanto, insinuarse que al administrar T_3 +PTU - aumenta la actividad de la T_3 , medida por su acción frenadora sobre la liberación de TSH hipofisaria por el TRH.

XII - ESTUDIO DE FUNCIONALISMO HIPOFISARIO CON TRH TRAS LA SUPRESION AGUDA DE HORMONAS TIROIDEAS DESPUES DE SOBREPDUCCION CRONICA.

1) DESCRIPCION DE RESULTADOS

Se ha utilizado para este estudio un grupo de 7 pacientes con hiperfunción tiroidea primaria -adenomas tóxicos y bocios nodulares hiperfuncionantes- a los que se realizó resección quirúrgica del adenoma o tiroidecto

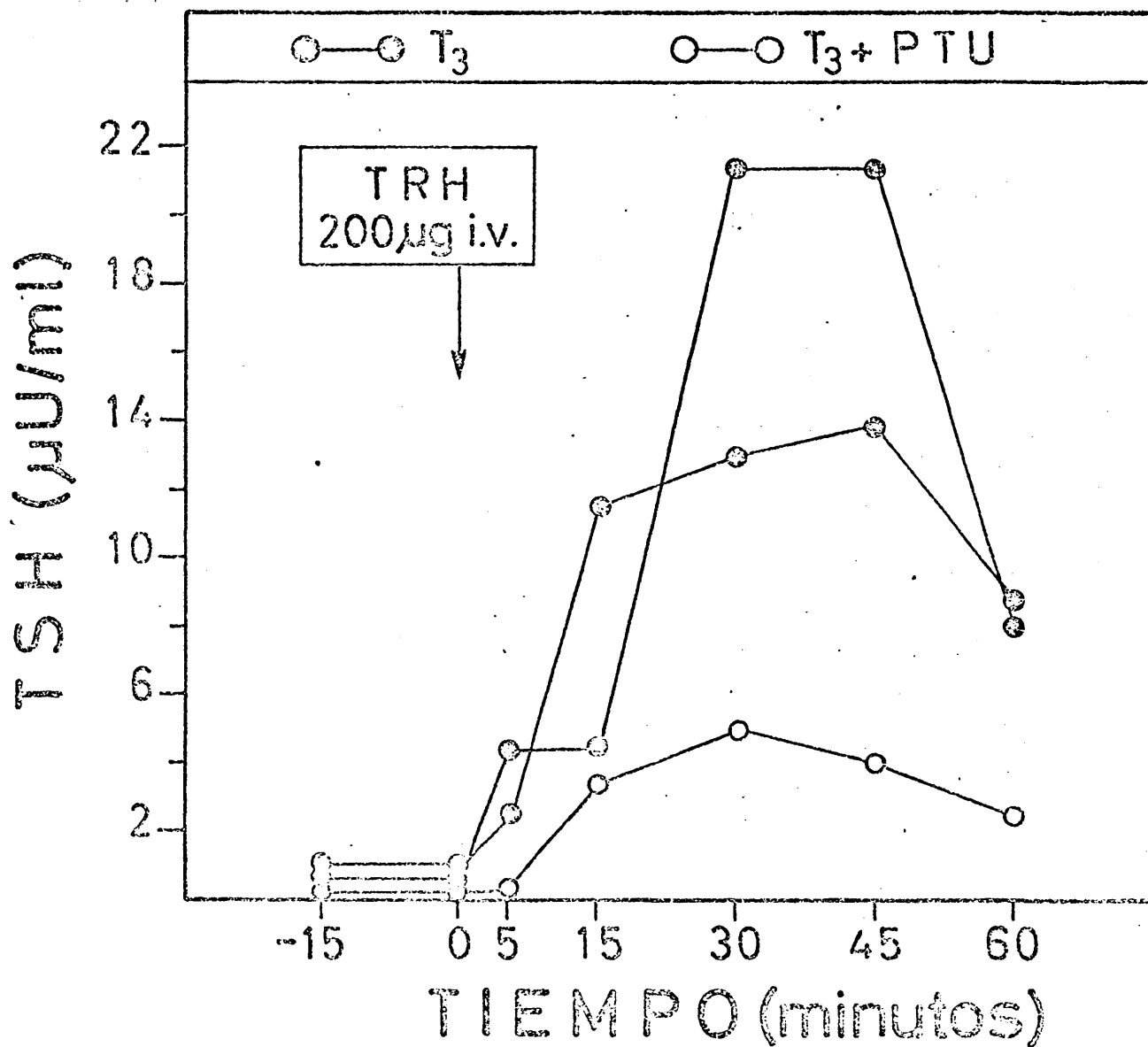


Fig 37: Repercusión funcional de la inhibición de la desiodación de L-T₃ por el PTU (600 mg/día durante 9 días), medida por la liberación de TSH por el TRH (200 µg iv) antes y después de su administración en humanos.

mía subtotal como tratamiento. Se realizaba test de -- TRH-TSH y valoración de hormonas tiroideas circulantes -PBI, T_3 y T_4 - antes del tratamiento y a distintos tiempos despues de este. Las características particulares - de cada sujeto obliga a considerar a cada uno como un-experimento individual, aunque el conjunto de los datos permitirá concluir hechos comunes.

La valoración de T_4 y T_3 se realizó por RIA - -- (Nichols Institute for Endocrinology. USA) siendo los valores normales de T_4 de 5-13 μ gr/100 ml y de T_3 80-220 - ngr/100,ml con esta técnica.

EXPERIMENTO 1 .

En la Fig.38 se representan los resultados obte- nidos en un paciente con adenoma tóxico y situación clí- nica de hiperfunción tiroidea desde varios años. En si- tuación basal, previa a todo tratamiento, presentaba va- lores elevados de PBI 8,8 μ gr/100 ml, T_4 de 14,9 μ gr/100 ml y T_3 de 320 ngr/100 ml. Tras estímulo hipofisario con 200 μ gr de TRH i.v. no se obtuvo respuesta valorable de TSH a ninguno de los tiempos (Fig.38-A). En la Fig 38-B - se representan los resultados obtenidos después de 9 días de tratamiento con 30 mgr/día de Metimazol. En ella pue- de verse el descenso hasta valores normales del PBI de - 4,4 μ gr/100 ml, T_4 de 8,0 μ gr/100 ml y T_3 de 112 ngr/100 ,ml. En ese momento los valores de TSH eran indetectables

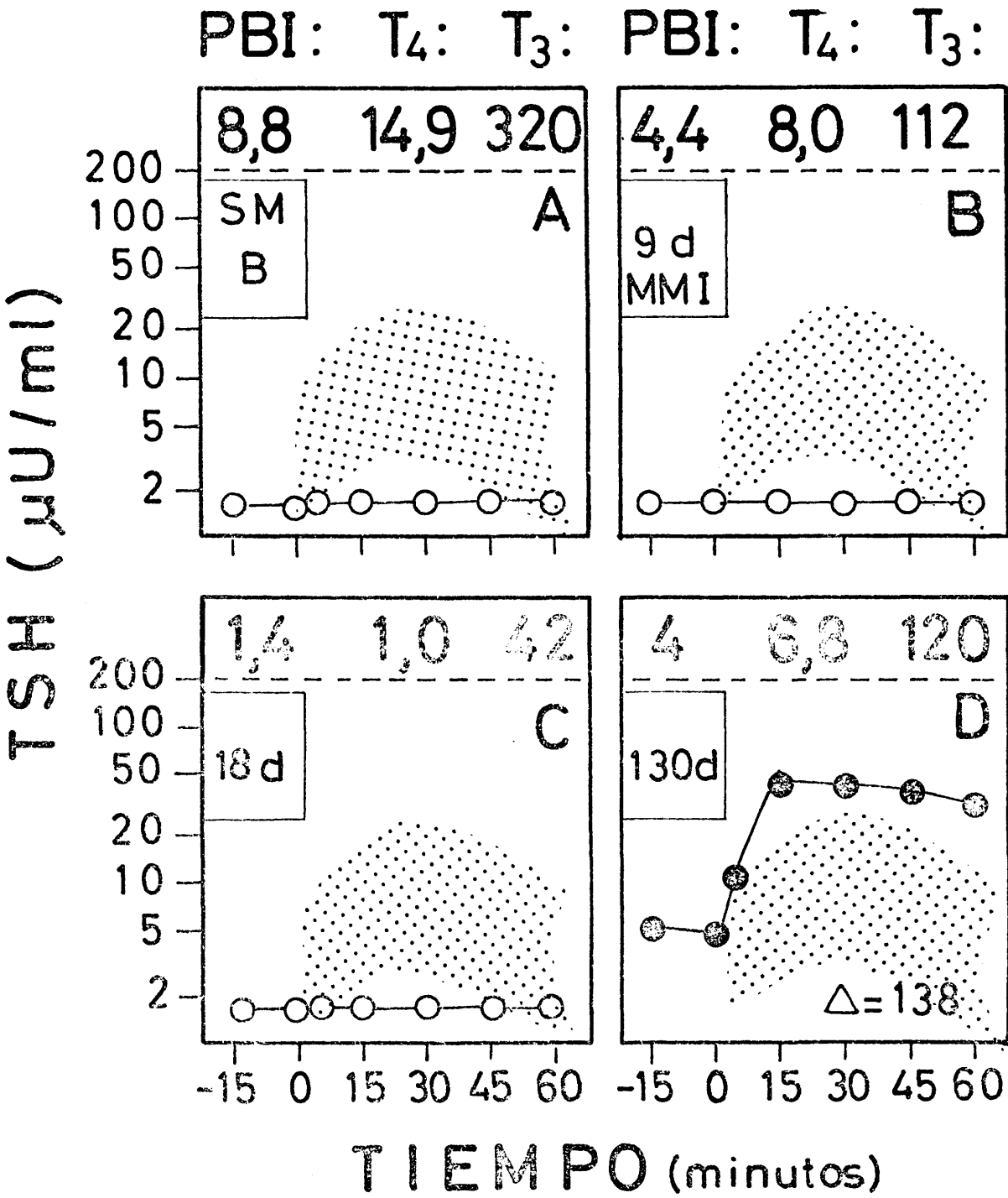


Fig 38: Evolución de la función hipofiso-tiroidea tras el trat° quirúrgico de un adenoma tóxico. La situación de la función tiroidea viene dada por los valores de PBI (μg/100 ml), T₄ (μg/100 ml) y T₃ (ng/100 ml) a los 9, 18 y 130 días de la intervención. La función hipofisaria se valoró estudiando la respuesta del TSH al TRH. El área de puntos representa los valores de respuesta del grupo control. Δ = suma de incrementos de TSH sobre la basal.

y tras estímulo con TRH tampoco se observó ninguna respuesta valorable de TSH a pesar de la normalidad de los valores de hormonas tiroideas circulantes. Después de realizada la valoración anterior se realizó hemitiroidectomía que incluía el adenoma. A los 18 días del tratamiento quirúrgico y sin realizarse ninguna otra terapéutica se obtuvieron los resultados representados en la Fig.38-C. En ella puede verse que los niveles hormonales circulantes en este momento eran muy bajos, PBI - 1,4 μ gr/100 ml, T_4 1 μ gr/100 ml y T_3 42 ngr/100 ml. Los valores basales de TSH no eran detectables y tras estímulo hipofisario con igual dosis de TRH i.v. tampoco se obtuvo ninguna respuesta medible de TSH a ningún tiempo del test.

La exploración se repitió 130 días después del tratamiento quirúrgico habiendo permanecido el sujeto sin ninguna otra terapéutica. Los resultados obtenidos en este momento se representan en la Fig.38-D. Puede verse que los niveles de hormonas tiroideas circulantes se habían recuperado espontáneamente a la normalidad: PBI 4 μ gr/100 ml, T_4 6,8 μ gr/100 ml y T_3 120 ngr/100 ml. Presentaba además elevación importante de los valores basales de TSH de 5,2 y 5 μ U/ml a los tiempos -15 minutos y 0 minutos respectivamente. Tras estímulo con TRH ascienden los valores de TSH muy precozmente con pico de máxima respuesta a los 15 minutos de 42 μ U/ml, muy superior al observado en sujetos controles, persistiendo

valores mucho más elevados que en estos a los 30, 45 y 60 minutos.

EXPERIMENTO 2

Enferma con adenoma tóxico que inhibía el resto de la glándula y datos clínicos de hiperfunción tiroidea de instauración evidente varios meses antes del estudio. Los resultados obtenidos se representan en la Fig.39 . - En ella puede verse la relación entre los niveles de hormonas tiroideas circulantes y la respuesta de TSH al TRH en situación basal y a distintos tiempos de la hemitiroidectomía con extirpación del adenoma.

La situación hormonal previa al tratamiento se representa en la Fig.39-A. En ella puede verse la existencia de valores normales o en el límite más alto de la normalidad, de hormonas tiroideas; PBI 4,6 μ gr/100 ml, T_4 11 μ gr/100 ml y T_3 214 ngr/100 ml. Los valores basales de -- TSH no eran detectables y tras estímulo con TRH no tiene lugar ninguna elevación medible de TSH a ninguno de los - tiempos.

A los 7 días de extirpación del adenoma, y sin - ningun otro tratamiento hormonal, persistían valores normales de PBI de 5 μ gr/100 ml, y valores también normales, aunque inferiores de T_4 (9,5 μ gr/100 ml) y T_3 (100 ngr/100 ml), como se ve en la Fig.39-B. En este momento tampoco -

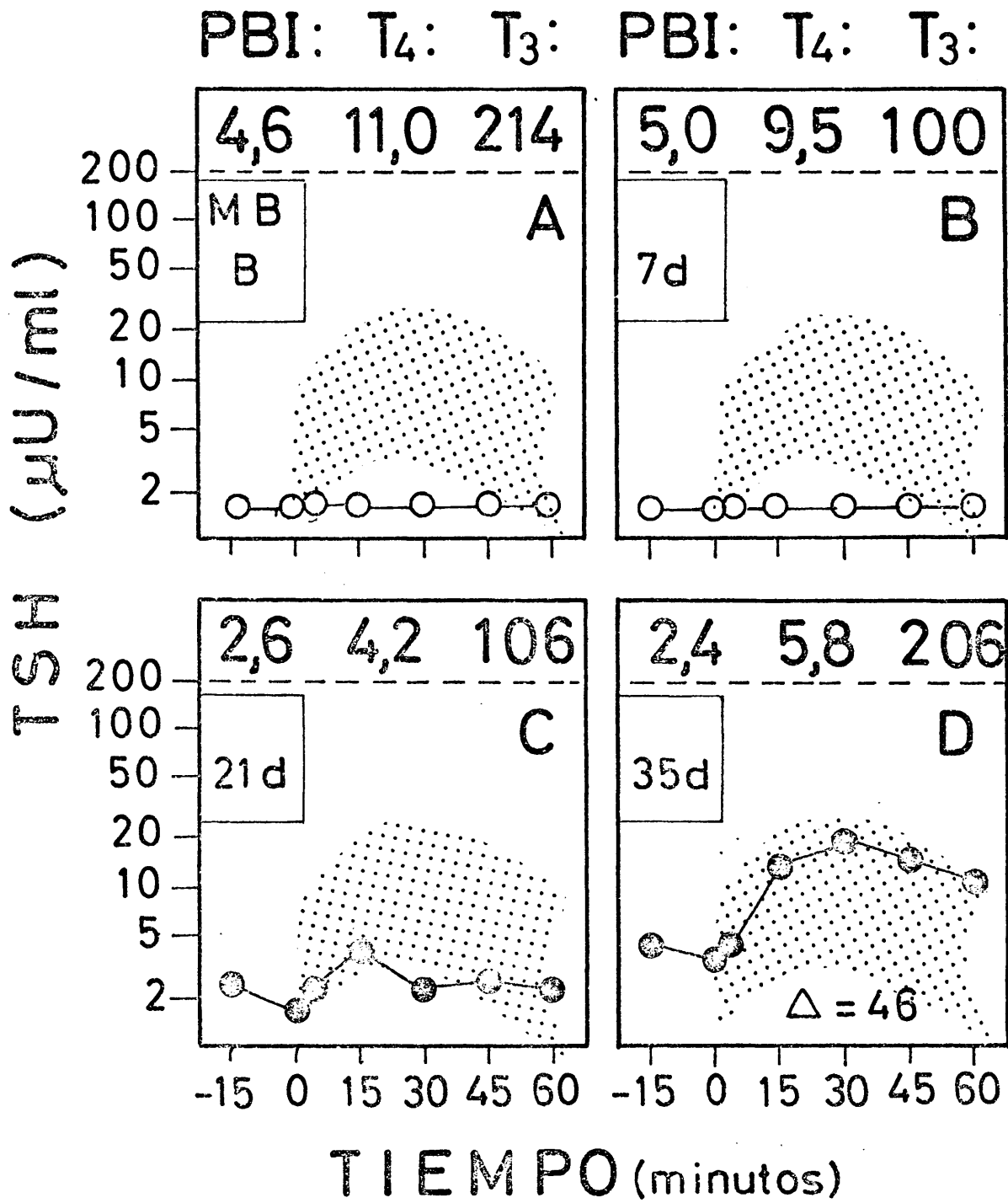


Fig 39: Caso idéntico al de la figura 38.

eran detectables los valores basales de TSH ni ocurrió - respuesta valorable después del estímulo hipofisario con TRH. A los 21 días del tratamiento quirúrgico, y sin otra terapéutica, los valores hormonales circulantes estaban - un poco por debajo de los límites normales (Fig.39-C) con PBI de 2,6 μ gr/100 ml, T_4 de 4,2 μ gr/100 ml y T_3 de 106 - ngr/100 ml. Los valores basales de TSH fueron detectables en una de las muestras (3 μ U/ml) y tras estímulo con TRH tuvo una respuesta valorable con pico máximo precoz a -- los 15 minutos, aunque por debajo de los controles, en - varios de los tiempos del test.

En el estudio realizado a los 35 días de la ex- tirpación del adenoma se obtuvieron los siguientes resul- tados (Fig.39-D): elevación discreta con respecto a los - resultados anteriores, de los valores de PBI a 2,9 μ gr/ - 100 ml y T_4 a 5,8 μ gr/100 ml y elevación muy evidente de T_3 a 206 ngr/100 siempre con respecto a los datos previos, pero que absolutamente se encontraban dentro de la norma- lidad. Los niveles basales de TSH estaban elevados, 4 y - 3,4 μ U/ml a los tiempos -15 y 0 minutos. Tras el estímulo con TRH se obtuvo una respuesta de perfil normal, con va- lor máximo de 18 μ U/ml a los 30 minutos y que era superior en casi todos los tiempos a la de los controles.

En este experimento, por tanto, destaca el que - no se encontrase respuesta de TSH con valores normales de T_4 y T_3 circulantes y que cuando los niveles hormonales -

estaban en el límite inferior de la normalidad la respuesta al TRH fuera mínima. Posteriormente se establece -- una situación de equilibrio hipofiso-tiroideo más próximo a la normalidad.

EXPERIMENTO 3^o

Paciente con adenoma tóxico que inhibía la captación de radioiodo en el resto del tiroides y clínica de hiperfunción tiroidea. En la Fig.40 se representan los resultados obtenidos en el estudio seriado de este enfermo antes y después de la extirpación quirúrgica del adenoma. Antes de todo tratamiento se encontraron valores hormonales circulantes elevados: PBI de 11,2 μ gr/100 ml, T_4 de 15,3 μ gr/100 ml y T_3 de 290 ngr/100 ml (Fig40-A) Los valores basales de TSH eran indetectables y tras el estímulo con TRH no se observó ninguna respuesta medible de dichos valores.

En la Fig.40-B se representan los resultados encontrados 10 días después de realizarse hemitiroidectomía que incluía el adenoma. En ella puede verse que los valores hormonales habían descendido a niveles normales: PBI 6,0 μ gr/100 ml, T_4 8,7 μ gr/100 ml y T_3 124 ngr/100 ml. En este momento seguían siendo indetectables los valores basales de TSH y tras el estímulo con TRH tampoco ocurría ninguna elevación medible de TSH.

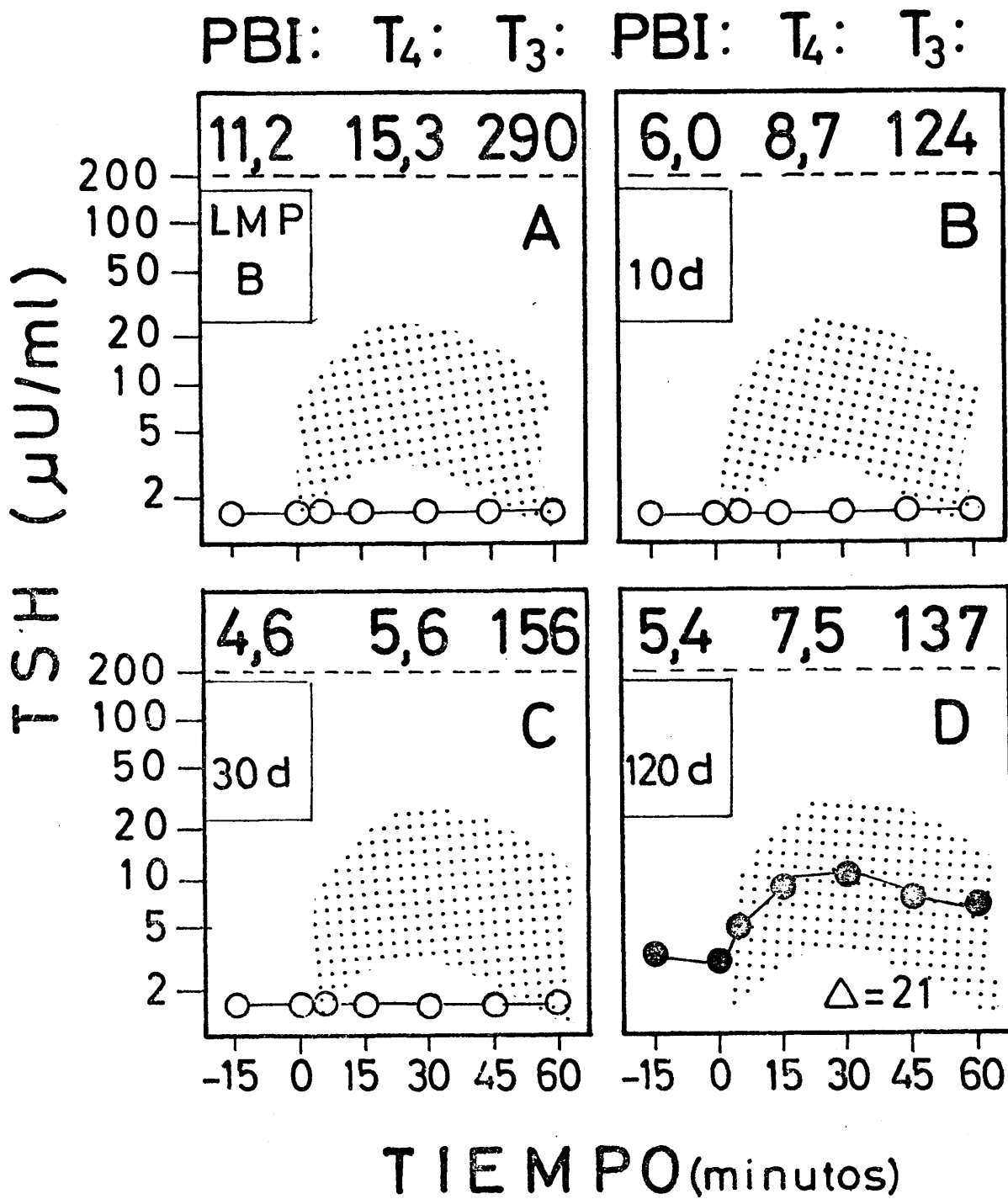


Fig 40: Idéntico caso al de la fig 38.

A los 30 días del tratamiento quirúrgico y sin haberse realizado ninguna otra actuación terapéutica eran todavía más bajos el PBI 4,6 μ gr/100 ml, T_4 5,6 μ gr/100 ml y se mantenían los niveles de T_3 en valores normales de 156 ngr/100 ml (Fig.40-C). En este momento los valores basales de TSH eran indetectables y tras el estímulo con TRH tampoco ocurrió respuesta valorable de dichos valores.

Se repitió la exploración 4 meses después del tratamiento quirúrgico, sin haber realizado en este tiempo ninguna otra terapéutica. En la Fig.40-D se representan los resultados. Los niveles de hormonas tiroideas se han recuperado a la normalidad, siendo el PBI de 5,4 μ gr/100 ml, T_4 de 7,5 μ gr/100 ml y T_3 de 137 ngr/100 ml. Ahora los valores basales de TSH eran superiores a los del grupo control con 3 y 2,6 μ U/ml a los tiempos -15 y 0 minutos y la respuesta obtenida después de TRH es superponible en todos los tiempos a la de los controles.

En este caso también, se encontraron en dos situaciones niveles de hormonas tiroideas normales sin respuesta de TSH al TRH, recuperándose a tiempos más largos el equilibrio hipofiso-tiroideo muy próximo a la normalidad.

EXPERIMENTO 4

Paciente con adenoma tóxico y signos clínicos - de hiperfunción tiroidea, evidente desde varios meses. - Los resultados del estudio se representan en la Fig. 41. En el estudio realizado antes del tratamiento quirúrgico, es decir, en situación basal, se encontraron niveles de - de hormonas tiroideas circulantes muy elevados: PBI más - de $14 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, T_4 de $20,1 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$ y T_3 de $945 \text{ ngr}/100 \text{ ml}$ (Fig. 41-A). En este momento no fueron detectables los valores de TSH basales y no ocurrió ninguna respuesta de dicha hormona tras el estímulo con TRH. Estudiada de nuevo la paciente a los 15 días de extirpación quirúrgica del adenoma (Fig. 41-B) y sin ningún otro tratamiento, los valores de hormonas tiroideas fueron: PBI de $4,4 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, T_4 de $5,5 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$ y T_3 de $122 \text{ ngr}/100 \text{ ml}$; estaban, por tanto, en el límite bajo de la normalidad. A pesar de ello los valores de TSH seguían siendo indetectables tanto en los tiempos basales -15 y 0 minutos, - como a todos los tiempos después de la administración de TRH.

En la Fig. 41-C se recogen los datos del estudio - realizado a los 32 días de extirpación quirúrgica del adenoma tóxico, sin ningún otro tratamiento. Los niveles de hormonas tiroideas estaban muy descendidos con PBI de $2,6 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$ y T_4 de $2,5 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, aunque la T_3 de - $128 \text{ ngr}/100 \text{ ml}$ estaba dentro de valores normales. En este

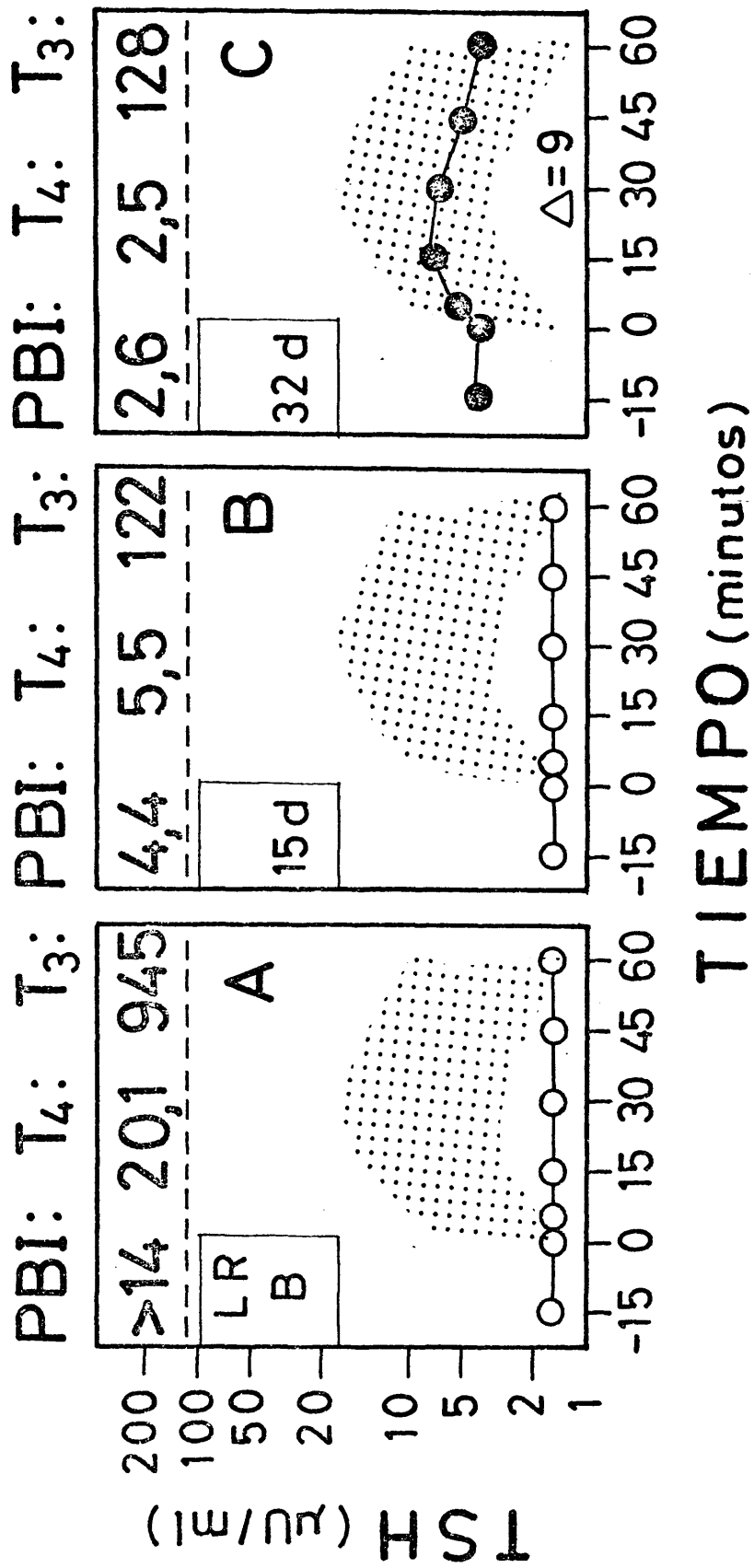


Fig 41: Datos similares a los de la figura 38.

momento los valores basales de TSH eran más elevados - que en los sujetos controles, de 3,6 y 3,2 $\mu\text{U/ml}$ a los tiempos -15 y 0 minutos respectivamente. Tras el estímulo hipofisario con TRH se obtuvo una respuesta de características y valores similares a los del grupo control. Es decir, que con niveles de Tiroxina circulante muy descendidos y normales de T_3 , había un valor basal de TSH muy discretamente elevado, pero la respuesta -- después del TRH en cambio era similar en características y valores a la del grupo control.

En este experimento se vuelve a encontrar ausencia de respuesta de TSH con TRH con niveles normales de hormonas tiroideas, después de hiperfunción tiroidea crónica. La aparición posterior de TSH descarta también aquí que sea debido a una lesión hipofisaria coexistente y evidencia todavía un cierto grado de desequilibrio en la regulación hipofiso-tiroidea.

EXPERIMENTO 5

Paciente con bocio nodular y signos y síntomas clínicos de hiperfunción tiroidea durante más de un año. En la Fig.42 se representan los resultados obtenidos a los distintos tiempos del estudio.

En situación previa a toda terapéutica(Fig.42-A) los niveles séricos de hormonas tiroideas estaban muy ele

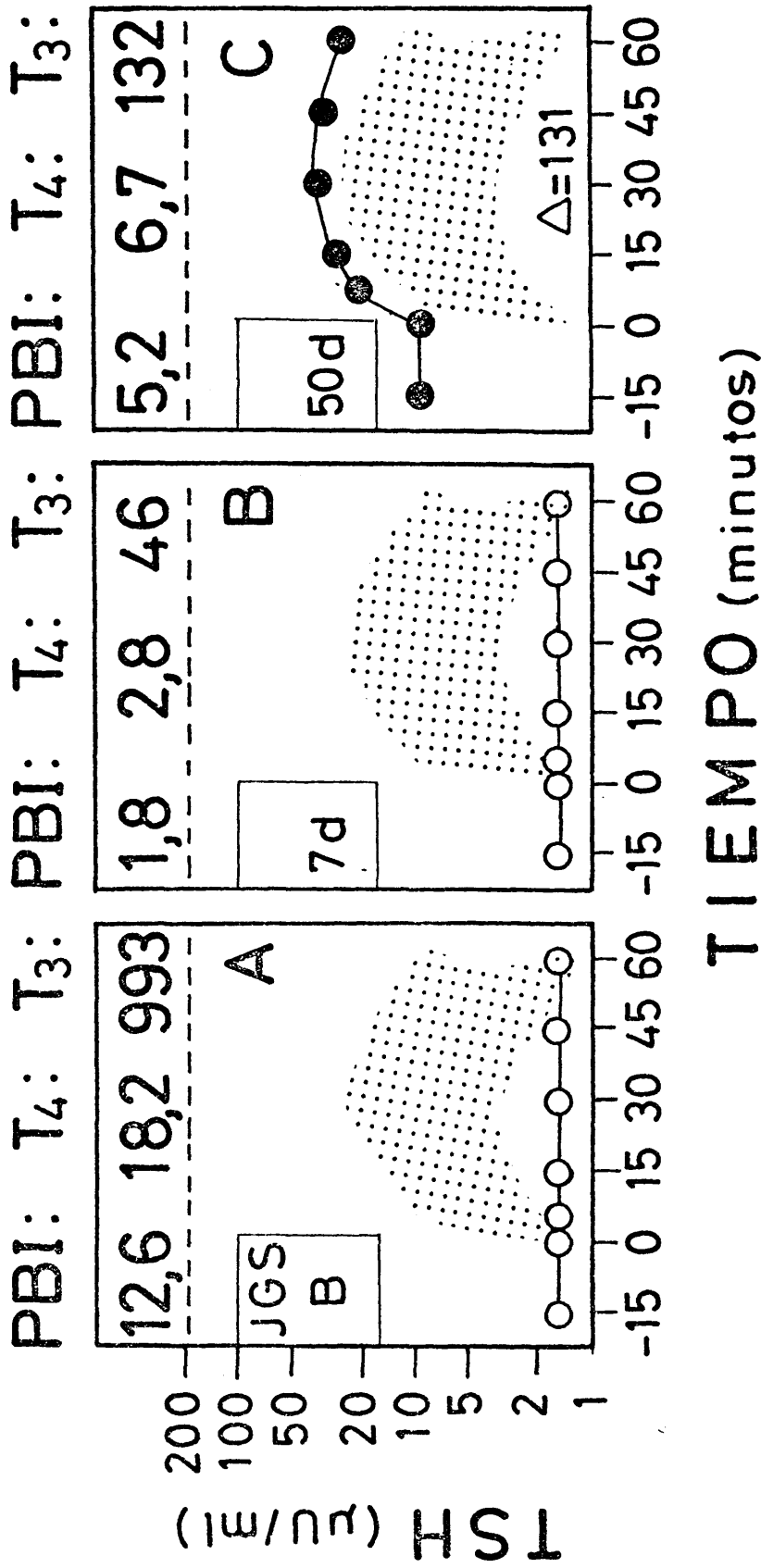


Fig 42: Estudio similar al de la figura 38, en un caso de bocio nodular hiperfuncionante, tras la extirpación parcial (2/3) del mismo.

vados: PBI de 12,6 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$, T_4 de 18,2 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$, y T_3 de 993 $\text{ngr}/100\text{ ml}$. Los valores basales de TSH no eran detectables y después del estímulo con TRH tampoco se registró ninguna elevación.

Repetido el estudio a los 7 días de realizarse la tiroidectomía parcial y sin ningún otro tratamiento (Fig.42-B) los niveles de hormonas tiroideas estaban - muy descendidos con respecto al valor basal y además - muy por debajo de los valores normales: PBI de 1,8 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$, T_4 de 2,8 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$. y T_3 de 46 $\text{ngr}/100\text{ ml}$. A pesar de estos niveles tan extremadamente bajos los valores basales de TSH tampoco fueron detectables y después de estímulo con TRH no ocurrió ninguna elevación medible.

Cuando se estudió a la misma paciente 50 días después del tratamiento quirúrgico y sin ninguna otra terapéutica se encontraron los resultados representados en la Fig. 42-C. Los niveles séricos de hormonas tiroideas ahora eran ya normales: PBI de 5,2 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$, T_4 de 6,7 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$. y T_3 de 132 $\text{ngr}/100\text{ ml}$. En cambio - los valores basales de TSH eran muy elevados 9,6 y 9,2 $\mu\text{U}/\text{ml}$ a -15 y 0 minutos respectivamente y después de la administración de TRH se elevan muy rápidamente dichos valores alcanzándose un pico de máxima respuesta de 47 $\mu\text{U}/\text{ml}$. a los 30 minutos, siendo la respuesta a todos - los tiempos muy superior a la de los controles.

En este experimento se vuelve a evidenciar claramente, que después de una situación hipertiroidea crónica puede estar abolido, la respuesta de TSH con TRH incluso con niveles de hormonas tiroideas muy descendidos, recuperándose a más largo plazo la capacidad secretora de TSH.

EXPERIMENTO 6

Paciente con bocio nodular antiguo y síntomas de hiperfunción tiroidea claramente ostensibles desde varios meses antes del estudio. Los resultados se representan en la Fig. 43.

En el estudio basal, previo al tratamiento quirúrgico, (Fig. 43-A) se encontraron niveles de hormonas tiroideas elevados: PBI más de 14 μ gr/100 ml, T_4 de 20,1 μ gr/100 ml. y T_3 de 1047 ngr/100 ml. Los valores de TSH eran indetectables en los tiempos previos y después de la administración de TRH. Los resultados, por tanto, en este momento eran concordantes con una situación de hiperfunción primaria del tiroides.

A los 18 días de practicarse tiroidectomía subtotal, y sin ningún otro tratamiento, se repitió el estudio. Los resultados están representados en la Fig. 43-B . Se puede ver que los niveles de hormonas tiroideas circulantes habían descendido con respecto a los valores pre-

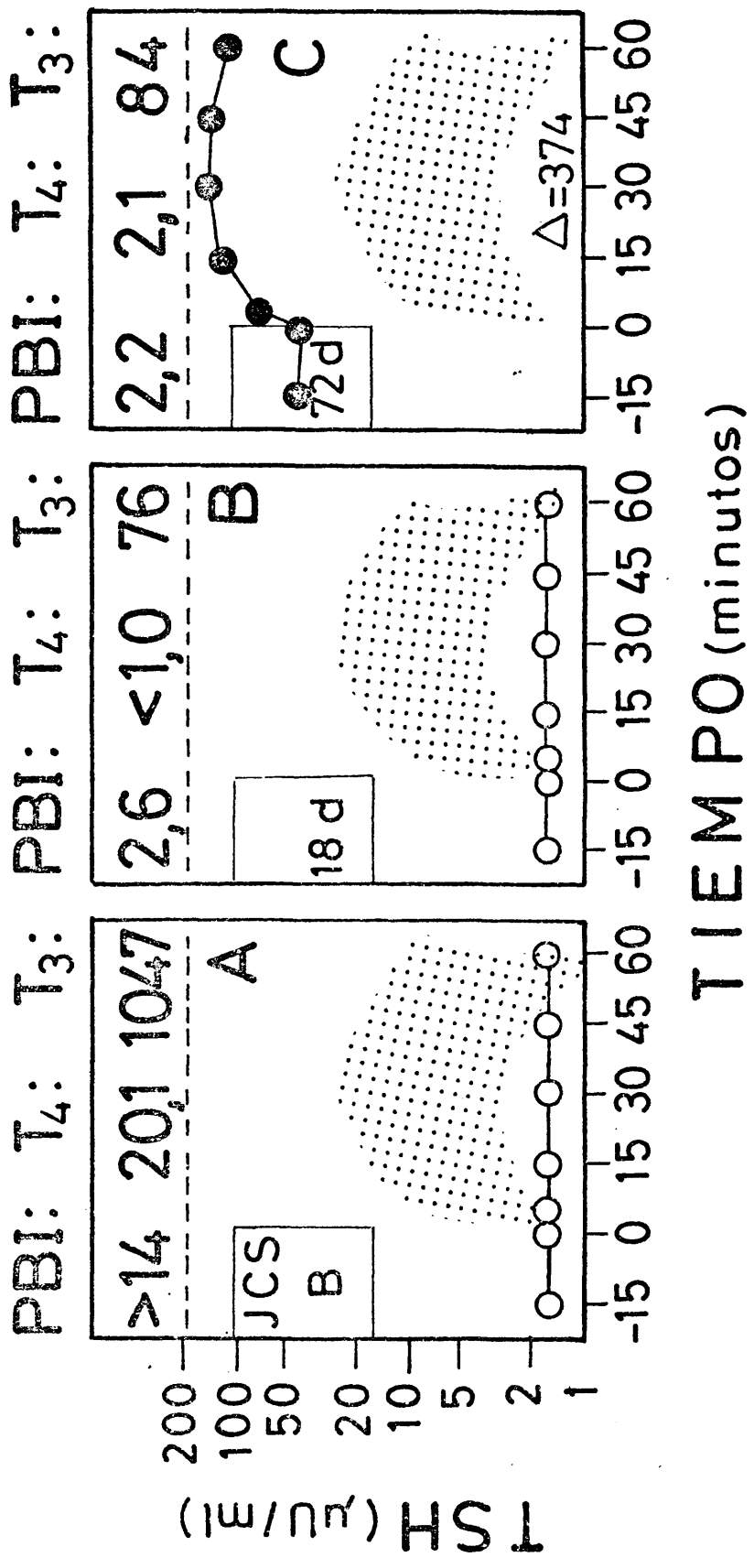


Fig 43: (Caso similar al de la fig 42, tratado mediante cirugía subtotal).

vios y eran también muy inferiores a los normales: PBI 2,6 $\mu\text{gr}/100\text{ ml.}$ y T_4 1 $\mu\text{gr}/100\text{ ml.}$ y T_3 de 76 $\text{ngr}/100\text{ ml.}$ A pesar de ello los valores basales de TSH seguían siendo indetectables y tampoco hubo respuesta medible de dichos valores tras el estímulo con TRH.

Repetida la valoración a los 72 días del tratamiento quirúrgico, y sin ninguna otra terapéutica, se encontraron los resultados que se representan en la Fig. 43-C. Los niveles de hormonas tiroideas circulantes seguían muy descendidos: PBI 2,2 $\mu\text{gr}/100\text{ ml.}$, T_4 de 2,1 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$ y T_3 de 84 $\text{ngr}/100\text{ ml}$. En cambio ahora los valores basales de TSH estaban muy elevados: 40 y 42 $\mu\text{U}/\text{ml}$ a los tiempos -15 y 0 minutos. Tras el estímulo con TRH se observa un ascenso precoz a 69 $\mu\text{U}/\text{ml}$ a los 5 minutos y el pico de máxima respuesta de 134 $\mu\text{U}/\text{ml}$ a los 30 minutos, estando los valores de todos los tiempos muy por encima de la respuesta de los controles. Con ello se confirmaba que la falta de respuesta de TSH encontrada a los 18 días, cuando los niveles séricos de hormonas tiroideas eran muy bajos, no era debido a incapacidad permanente de la hipófisis para producir TSH.

Este experimento reproduce también el estado de inhibición transitoria de la secreción de TSH después de hiperfunción tiroidea crónica.

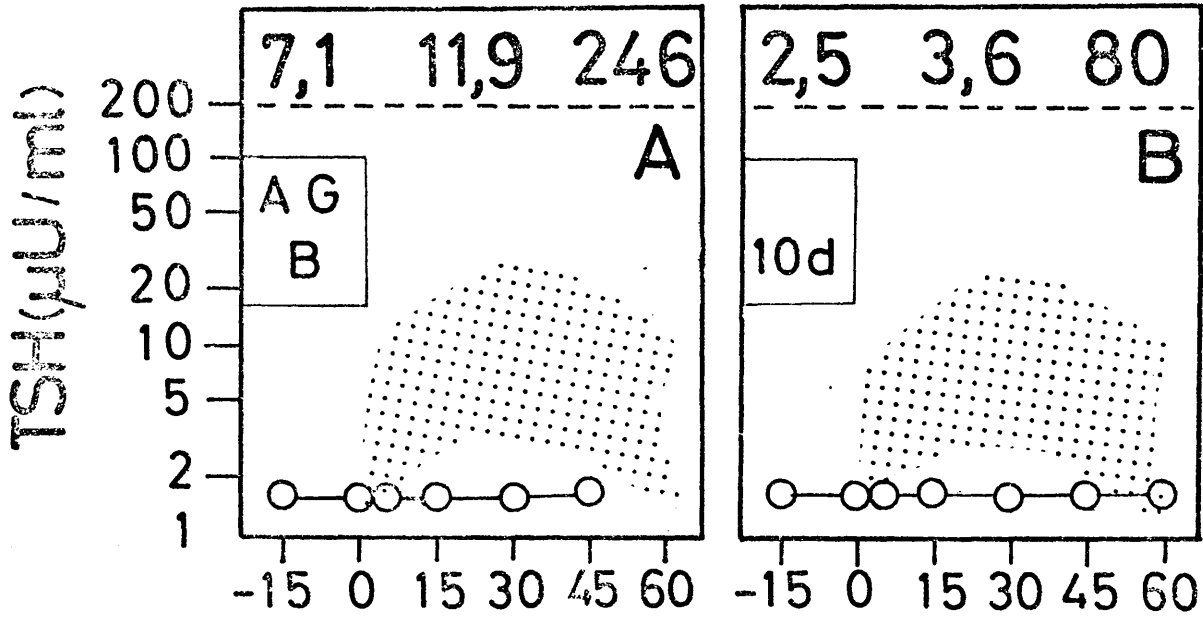
EXPERIMENTO 7

Paciente con adenoma tóxico y signos clínicos - de hiperfunción tiroidea desde mas de un año. Los resultados obtenidos están representados en la Fig.44 .

En situación basal, antes del tratamiento quirúrgico (Fig.44-A) en cuanto a los niveles de hormonas tiroideas circulantes, destacaban la existencia de PBI de - 7,1 μ gr/100 ml y T_4 de 11,0 μ gr/100 ml, en los límites altos de la normalidad, estando la T_3 (246 ngr/100 ml) más claramente elevada por encima de lo normal. Los valores basales de TSH no eran detectables y tras estímulo con -- TRH tampoco se obtuvo ninguna respuesta medible. Se trataba de una hiperfunción tiroidea por T_3 .

A los 10 días de hemitiroidectomía, incluyendo el adenoma, (Fig.44-B), los niveles hormonales circulantes estaban muy por debajo de los valores normales, con - PBI de 2,5 μ gr/100 ml, T_4 de 3,6 μ gr/100 ml y T_3 de 80 -- ngr/100 ml. A pesar de ello los valores basales de TSH seguían siendo indetectables y después de inyectar TRH tampoco se observó ninguna respuesta medible de dichos valores. Se confirma, por tanto, la falta de relación entre - niveles de hormonas tiroideas circulantes y secreción de TSH hipofisaria. Aunque no se pudo repetir la exploración algún tiempo después, para confirmar la capacidad de secreción de TSH por la hipófisis y considerar esta inhibi-

PBI: T₄: T₃: PBI: T₄: T₃:



Minutos despues TRH

Fig 44: Datos similares a los de la fig 38.

ción como transitoria, no había ningún dato clínico en la paciente que pudiese inclinar a pensar en un defecto congénito selectivo de TSH.

2) CRONOLOGIA Y CARACTERISTICAS DE LA RECUPERACION HIPOFISARIA DE LA CAPACIDAD SECRETORA DE TSH.

Se han agrupado todas las respuestas de TSH obtenidas a los distintos tiempos de la extirpación quirúrgica del tejido tiroideo hiperfuncionante, con dos objetivos fundamentales: por un lado analizar, en el grupo, el tiempo transcurrido entre la supresión hormonal y la aparición de TSH, y por otro precisar, si es posible, -- las características del comienzo de su secreción, relacionando los valores basales de TSH y la respuesta hipofisaria al TRH. Los resultados obtenidos, representados en la Fig.45 ,evidencian que en ningún caso se encontró TSH basal detectable, ni respuesta al TRH antes de los 21 días siguientes a la supresión hormonal brusca que -- determino la cirugía, incluso en uno de los sujetos esta no fué evidente a los 30 días. Todo ello a pesar de que a estos tiempos los niveles de T_4 y T_3 eran ya normales o incluso muy inferiores a los límites bajos de normalidad.

En cuanto a las características del comienzo de

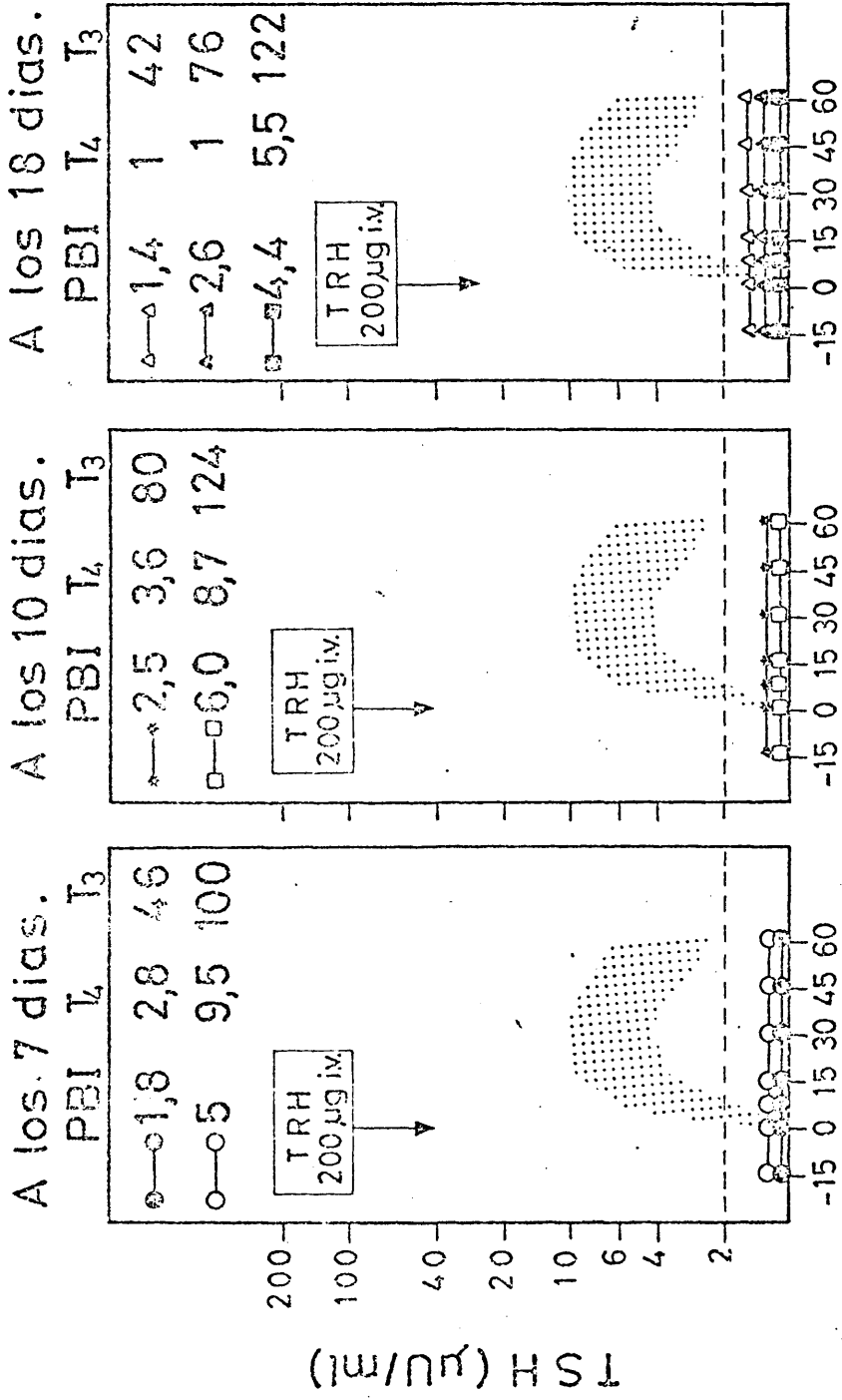
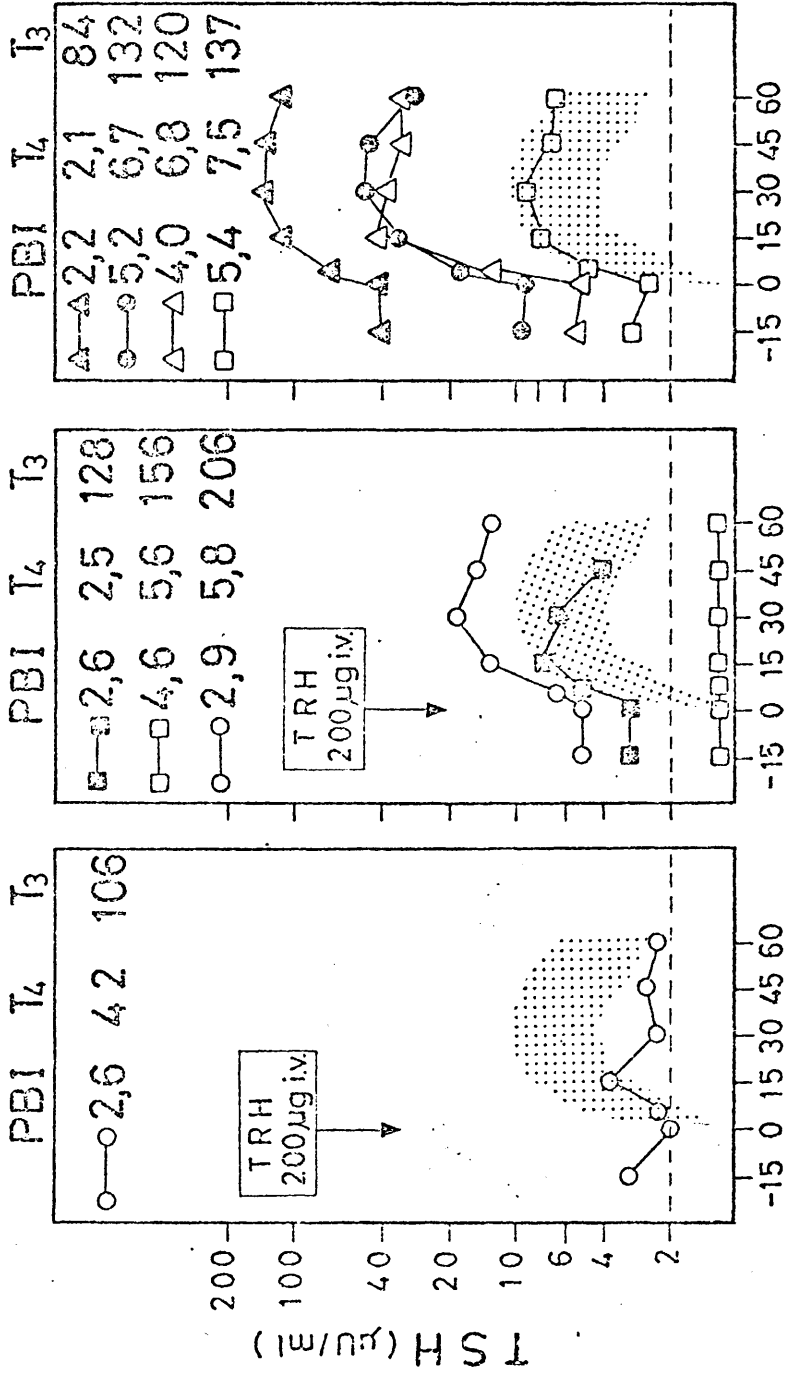


Fig 45 F: Evolución de las funciones tiroideas e hipofisaria tras el trat° quirúrgico de pacientes hipertiroideos (no enfermedad de Graves).

A los 21 dias.

A los 30-35 dias.

A los 60-120 dias.



Tiempo (minutos)

Fig 45 B: Datos similares a los de la fig 45 A.

la secreción de TSH, se insinúa claramente, en su inicio, una desproporción entre la respuesta obtenida con TRH y los valores basales, ya que aquella era desproporcionadamente baja para los valores basales elevados que se encontraron. A los tiempos más largos explorados (60-120 días), en cambio, se ve ya una respuesta proporcionadamente elevada, en relación con los niveles basales de TSH; solo uno de los sujetos explorados a este tiempo, presentaba características similares a las descritas anteriormente como de inicio de secreción.

XIII - VALORACION DEL EFECTO DE DROGAS SOBRE LA SITUACION FUNCIONAL TIROTROPA HIPOFISARIA MEDIANTE TRH.

Se ha pretendido medir utilizando TRH la influencia de algunas drogas sobre la respuesta de TSH hipofisaria. Se ha realizado practicando el test antes y despues de su administración, utilizando dosis constantes de 200 μ gr de TRH i.v. Asi mismo todas las valoraciones de TSH de cada sujeto se realizaron en el mismo ensayo.

En la Fig.46 se representan los resultados obtenidos antes y despues de la administración de 40 mgr por día de Propanolol, por vía oral, durante 30 días. Antes de la droga el PBI era de 3,3 y los valores basales de TSH eran indetectables. Tras estímulo con TRH ocurre un

PBI=3,3 ($\Sigma\Delta$ TSH=17,4) ○—○ Antes de propanolol
 PBI=4,2 ($\Sigma\Delta$ TSH=6,6) ○—○ Después de propanolol

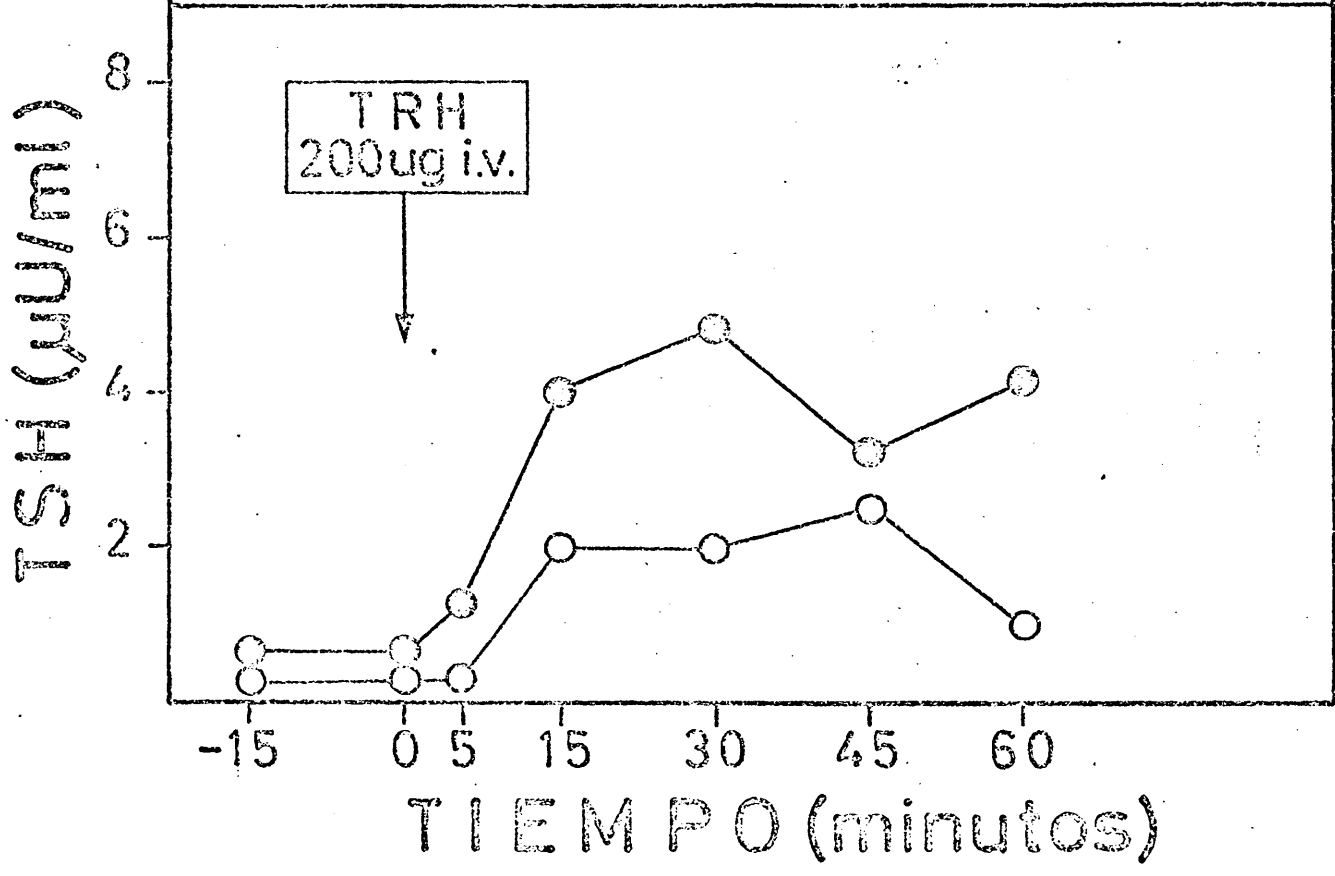


Fig 46: Efecto del propanolol (40 mg/dia durante 30 dias) sobre la liberación de TSH en respuesta al TRH.
 $\Sigma\Delta$ de TSH = suma de los valores de TSH a todos los tiempos de la respuesta.

ascenso de TSH precoz, con pico máximo de $4,8 \mu\text{U/ml}$ a los 30 minutos. Después de la administración de Propanolol el PBI era de 4,2 y la TSH basal igualmente indetectable. Después de la inyección de TRH tiene lugar una respuesta más perezosa, con pico máximo retrasado y más bajo. La valoración global de las curvas de respuesta sumando los valores de TSH a todos los tiempos de esta evidenciaba una respuesta cuantitativamente mayor antes ($\Sigma \text{TSH} = 17,4$) que después ($\Sigma \text{TSH} = 6,6$) de la administración de Propanolol.

En la Fig.47 se representa el efecto de la administración de 3 gr por día, vía oral, de Metopirona durante 2 días. Como puede verse no hubo variaciones en los niveles de PBI determinados por la droga. Tras estímulo con TRH se apreció una respuesta de características similares en los dos momentos, pero que en situación previa a la administración de la droga fué cuantitativamente algo mayor ($\Sigma \text{TSH} = 47,7$) que después de esta ($\Sigma \text{TSH} = 38$).

En la Fig.48 se representa la respuesta obtenida antes y después del tratamiento con Clorpromazina (100 mgr/día por vía oral) en dos adenomas hipofisarios, uno hiperproductor de GH y otro de ACTH.

Se puede ver que en ambas situaciones no ocurrió ninguna variación significativa en la respuesta de TSH -

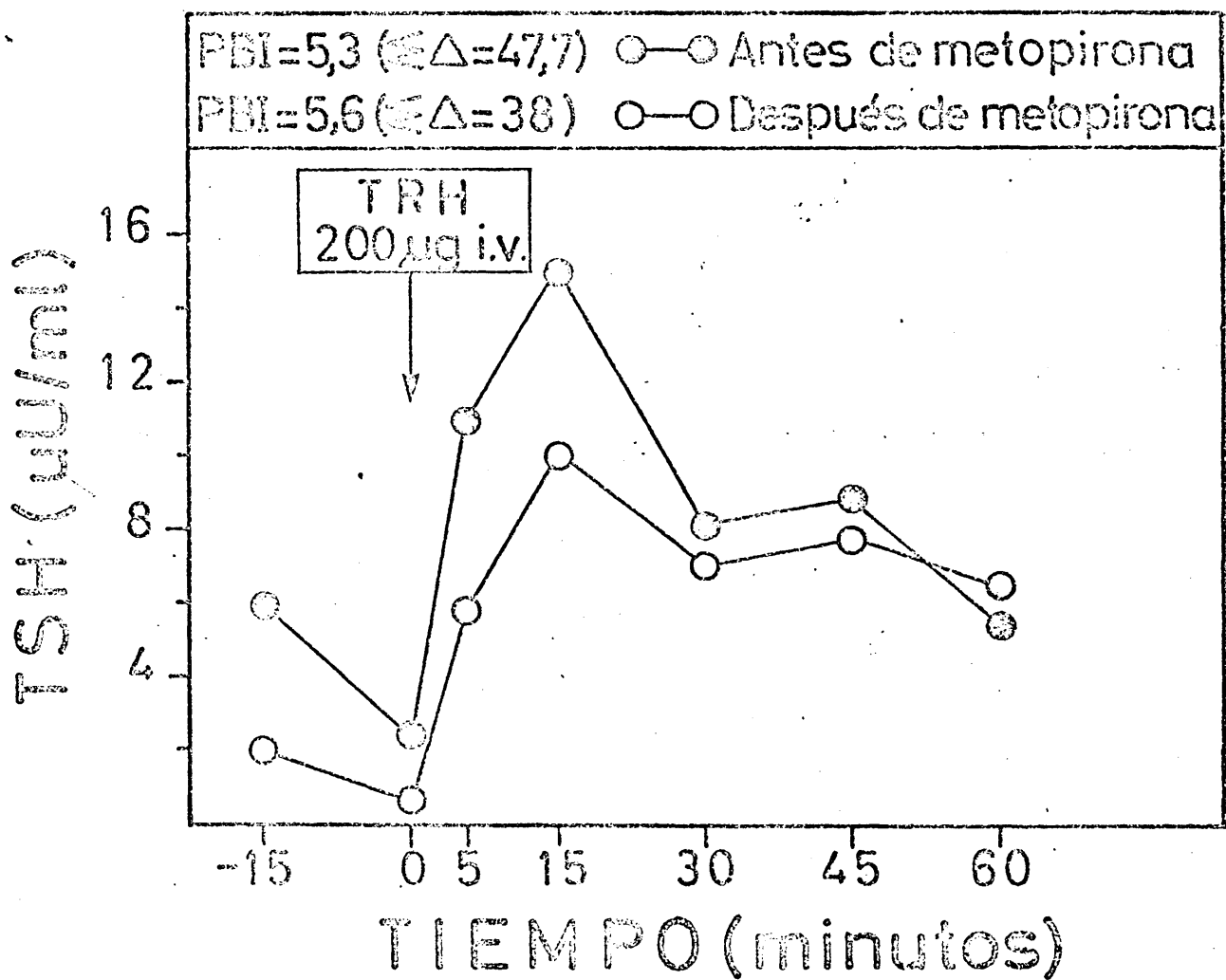


Fig 47: Efecto de la metopirona (3 g/día durante 2 días, por vía oral) sobre la liberación de TSH en respuesta al TRH. $\Sigma\Delta$ = suma de los valores de TSH a todos los tiempos de la respuesta.

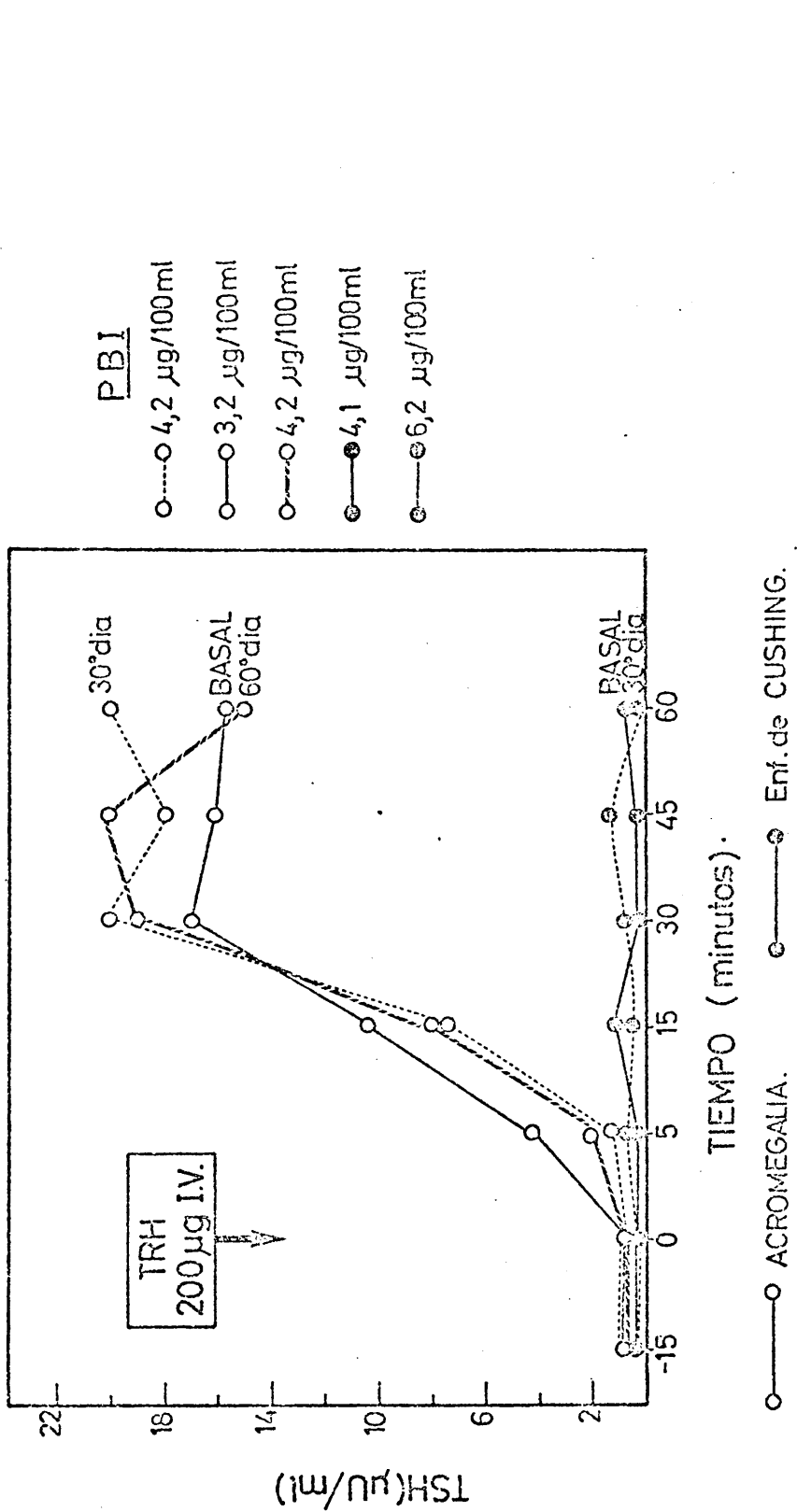


Fig 48: Ausencia de efecto de la Clorpromazina (100 mg/día por vía oral) sobre la liberación de TSH en respuesta al TRH, valorado durante el tratamiento de dos adenomas hipofisarios funcionantes.

con TRH a ninguno de los tiempos de tratamiento con Clorpromazina.

XIV - ESTUDIO DE LA RESPUESTA DE TSH CON TRH I.V. EN PATOLOGIA HIPOTALOMO-HIPOFISARIA.

Comprende este grupo 20 pacientes con patologia hipotalamo hipofisaria, en los que se han realizado 33 - test de estímulo hipofisario con TRH, midiendo respuesta de TSH en condiciones basales y en distintas situaciones experimentales. Se incluyen en el grupo 4 adenomas cromófobos no funcionantes no tratados; 3 adenomas cromófobos tratados uno con cobaltoterapia y otro con cirugía transcraneal y cobaltoterapia; 1 acromegalia; 1 enfermedad de Cushing por adenoma basófilo; 2 craneofaringiomas; 1 meningioma supraselar; 1 tumor hipotalámico; 3 enanismos - GH-privos; 2 pubertades precoces con displasia fibrosa y 3 amenorreas post-parto.

Para la clasificación de los resultados obtenidos se ha tenido en cuenta la valoración de la función tiroidea realizada utilizando los medios diagnósticos ya descritos.

Con el término " tumor hipofisario no funcionante" se quiere decir que el tumor no producía exceso com-

probado de ninguna hormona glandulotropa, habiendose valorado GH, LH, TSH, y Cortisol.

A) Respuesta de TSH con TRH en adenomas hipofisarios no funcionantes y con función tiroidea normal: En la Fig.49 se recogen los resultados obtenidos en los tres sujetos explorados que presentaban tumor hipofisario no hiperproductor de ninguna hormona glandulotropa. En ella puede verse que todos tenían niveles basales de TSH similares a los de los controles y que tras el estímulo con TRH todos respondieron con valores incluidos dentro del area de respuesta de los controles, a todos los tiempos del test. Solamente en un caso la respuesta a los 5 minutos era inferior pero el resto de la curva fué totalmente normal.

Se deduce por tanto que en este grupo el crecimiento tumoral hipofisario no determinó ninguna variación apreciable en el funcionalismo del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides, pues la función tiroidea era normal y también lo fué la respuesta de TSH con TRH.

B) Respuesta de TSH con TRH en adenomas hipofisarios no funcionantes y con hipotiroidismo no primario: Se estudiaron dos pacientes con las características enunciadas; se diferencian del grupo anterior por el hecho -

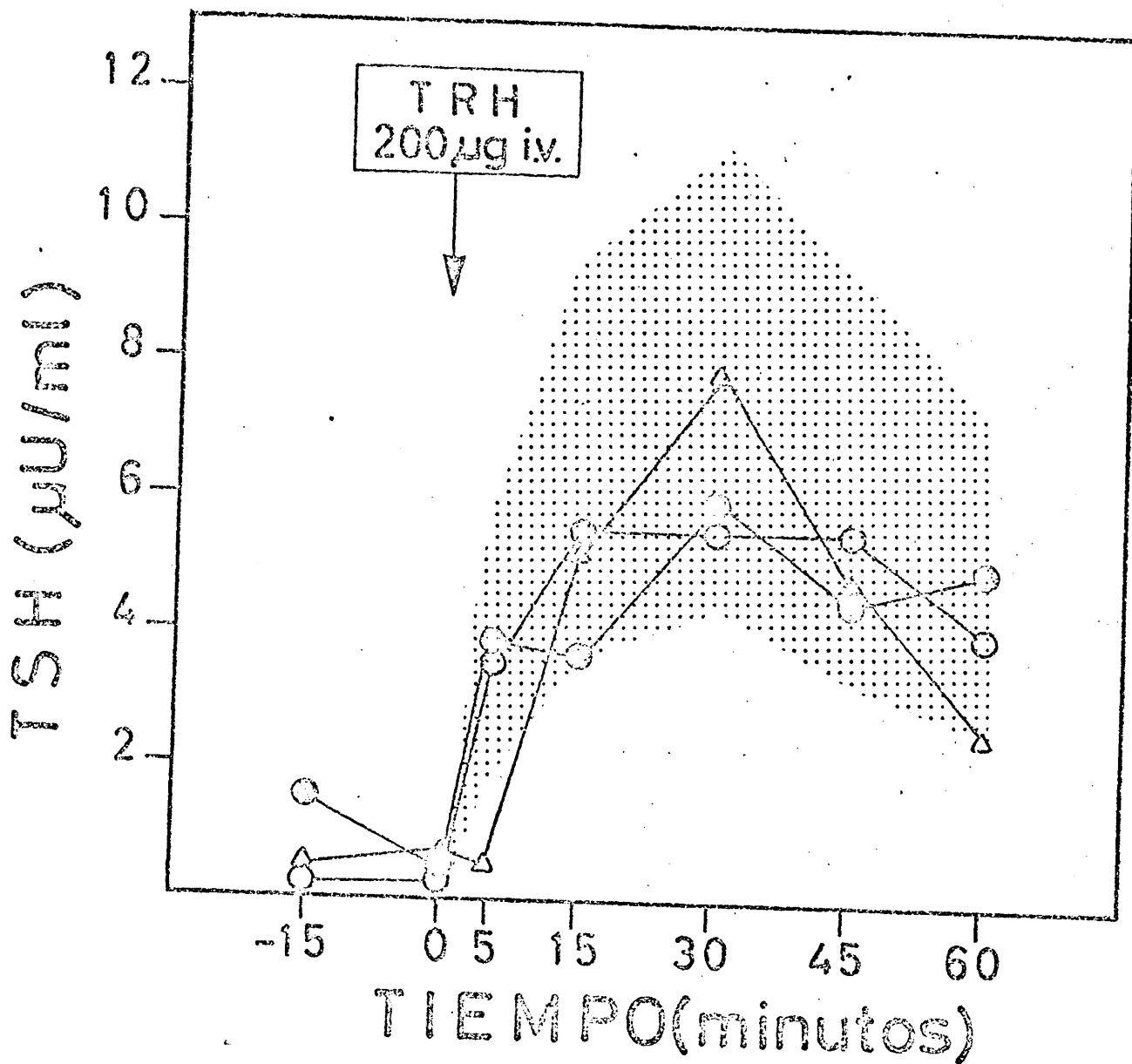


Fig 49: Respuesta de TSH al estímulo con TRH en 3 adenomas hipofisarios no funcionantes y con función tiroidea normal. El área de puntos representa los valores medios \pm DS del grupo control.

básico de presentar hipotiroidismo que no era de causa tiroidea primaria, pues se normalizaban las características funcionales del tiroides después de la administración de TSH exógena. Como puede verse en la Fig.50, los valores basales de TSH no estaban elevados a pesar de la hipofunción tiroidea, lo que también confirma la naturaleza no primaria del hipotiroidismo. Pero tras TRH se encontró en ambos respuesta de TSH plasmática, con las características de ser algo superior y con pico de máxima respuesta algo retrasado, en relación con la obtenida en el grupo control. Estos datos descartan también que la causa del hipotiroidismo sea hipofisaria, a pesar de la existencia del adenoma.

C) Respuesta de TSH con TRH en adenomas hipofisarios funcionantes; acromegalia y enfermedad de Cushing. Función tiroidea normal; En la Fig.51 se recogen los resultados obtenidos en una acromegalia y en una Enfermedad de Cushing. Se repitió el test dos veces en cada paciente para mayor comprobación. En la Acromegalia, que presentaba crecimiento tiroideo (2x) y normofunción periférica, se encontró valor basal de TSH normal en los dos test. Tras el estímulo con TRH se obtuvo una respuesta con pico máximo a los 30 minutos, igual que en el grupo control, pero más elevado que en estos. Destaca también el retraso observado en el componente descendente de la curva, persistiendo a los 60 minutos valores casi similares a los del

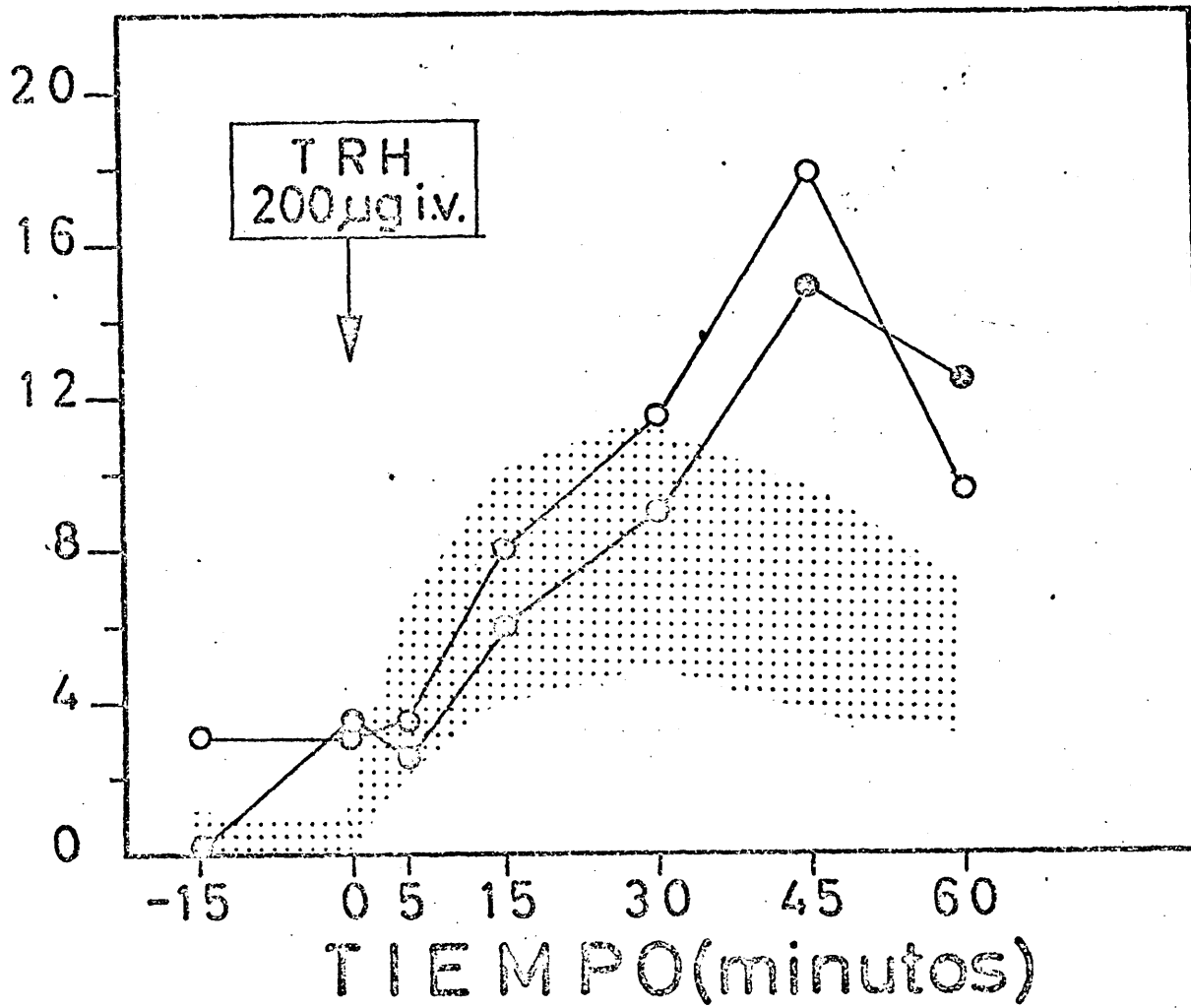


Fig 50: Respuesta de TSH en 2 adenomas hipofisarios no funcionantes y con hipotiroidismo no primario.

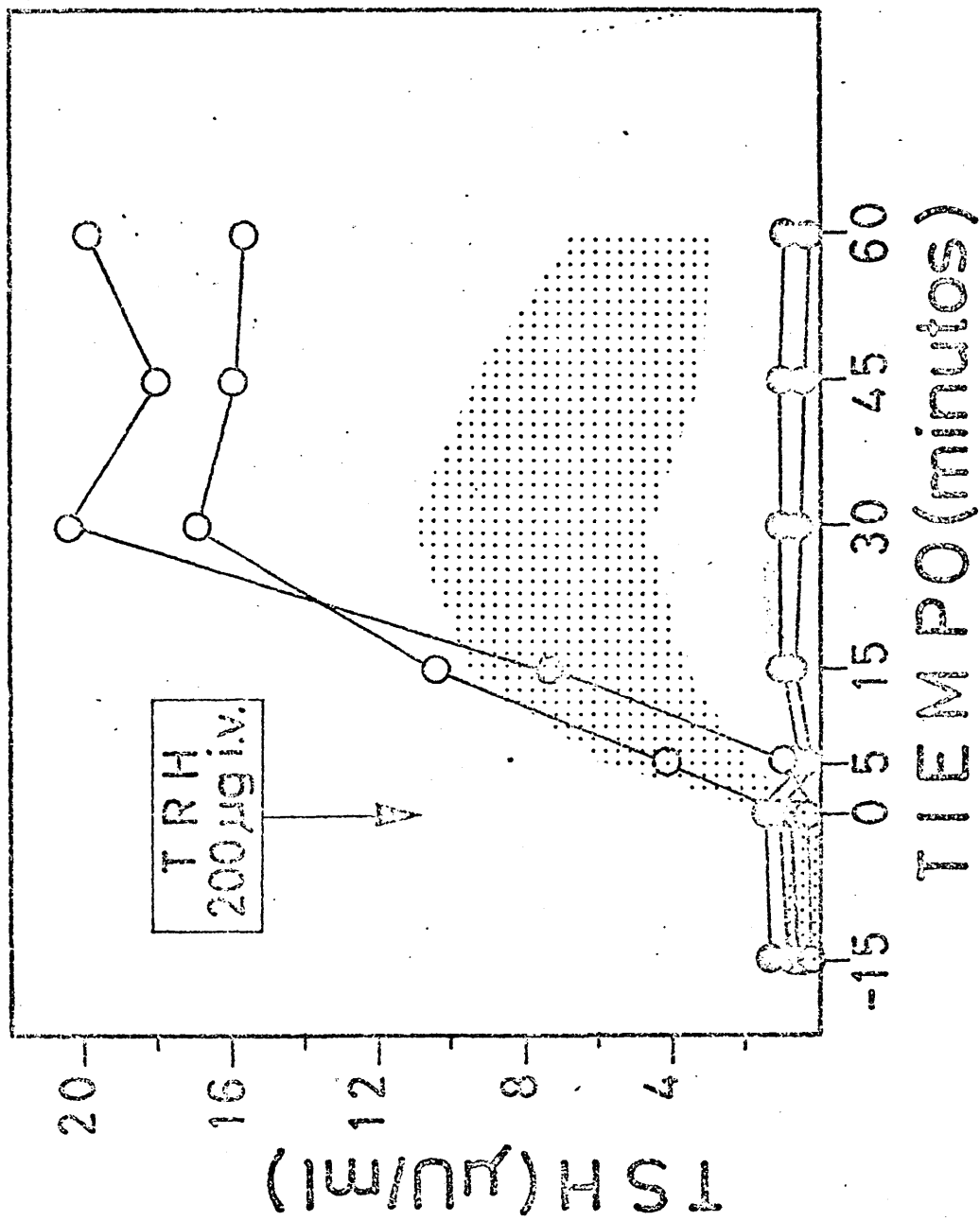


Fig 51 Respuesta de TSH en 2 adenomas hipofisarios funcionantes, eutiroides. ○—○ acromegalia; ●—● enfermedad de Washig.

pico de máxima respuesta. La respuesta en ambos test valorada en el mismo ensayo es casi superponible.

En la Enfermedad de Cushing se encontraron también niveles basales de TSH no detectables, igual que en el grupo control. Tras el estímulo con TRH no se observó ninguna respuesta detectable de TSH a ninguno de los tiempos y test realizados. Es de destacar que la función tiroidea en esta paciente era normal en todos los parámetros determinados.

D) Respuesta de TSH con TRH en tumores de región hipotalámica (supraselares) con función tiroidea normal: Se recogen en la Fig.52 resultados obtenidos en cuatro pacientes, dos de ellos con craneofaringioma, uno con meningioma y otro con astrocitoma de localización en región hipotalámica. Se observa que todos ellos tenían valores basales de TSH similares a los controles, es decir por debajo o en el límite de sensibilidad del método. Tras el estímulo con TRH dos de ellos (P.F.G. y E.E.) respondieron con valores de TSH que se superponían prácticamente a todos los tiempos con el área de respuesta delimitada por los controles. Los otros dos pacientes (T.S.G. y M.F.C.) presentaban, junto a valores basales normales, elevación de TSH tras TRH, superior a la del grupo control y retraso en la aparición del pico de máxima respuesta, en ambos a los 45 minutos.

(Todos con función tiroidea normal)

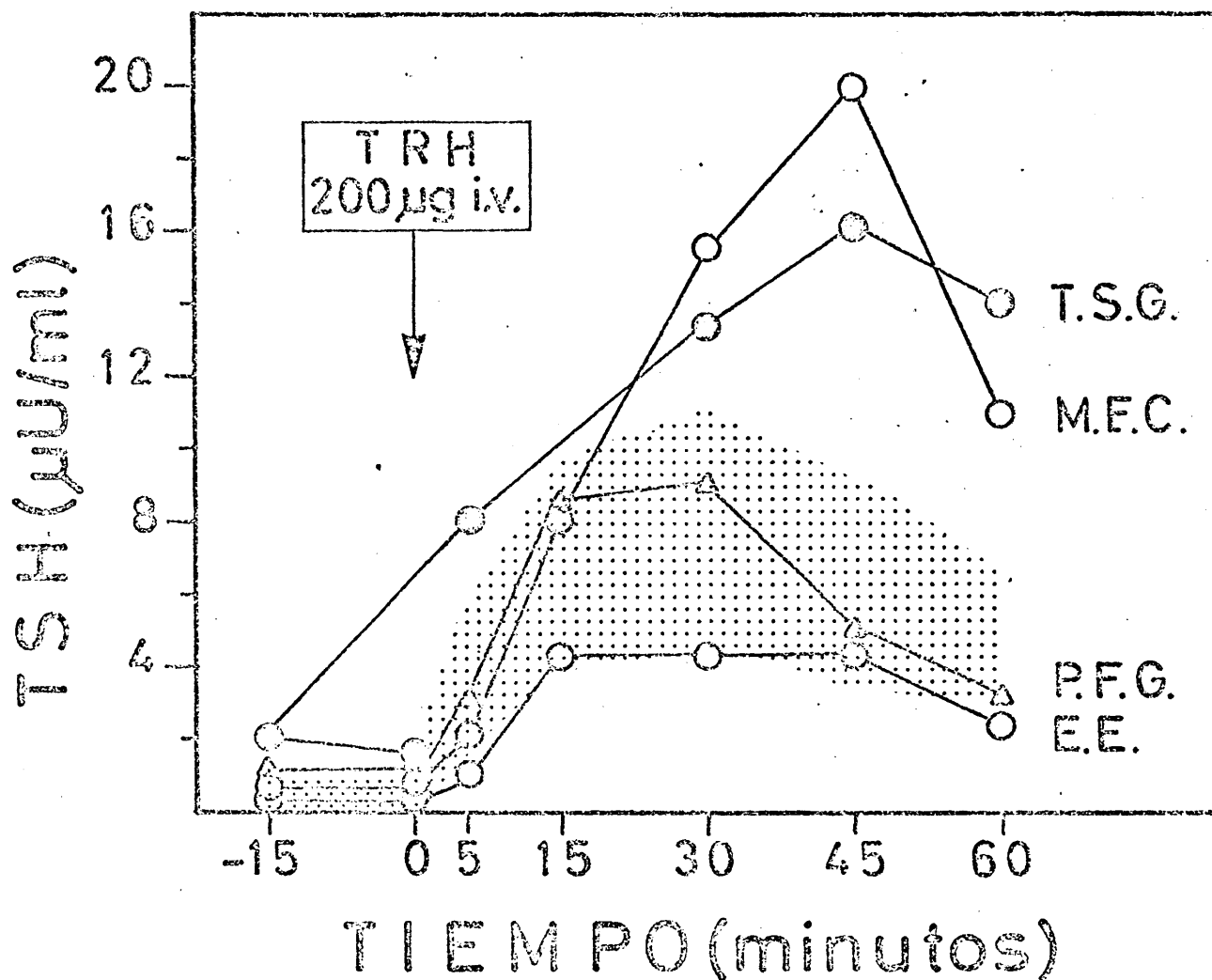


Fig 52: Respuesta de TSH en 4 crecimientos tumorales de localización hipotalámica (suprasellares).
o—o craneofaringiomas; ●—● meningioma;
Δ—Δ astrocitoma. Todos eran clínicamente eutiroides.

Es del mayor interés destacar que en ninguno de los cuatro sujetos se podía afirmar que hubiese alteraciones en los parámetros de función tiroidea, suficientes como para establecer la existencia de algún grado de hipotiroidismo.

En resumen, por tanto, en este grupo de pacientes con patología de localización hipotalámica, se encontró en dos de ellos respuesta más elevada y con pico de máxima elevación más retrasado.

E) Respuesta de TSH al estímulo con TRH en enanos GH-privos: Se incluyen en este grupo tres pacientes diagnosticados de enanismo GH-privo, en los que se confirmó dicho diagnóstico mediante respuesta de GH tras estímulo con hipoglucemia insulínica, Arginina intravenosa y estímulo con glucagon intramuscular.

Es muy importante señalar que uno de los pacientes presentaba hipofunción tiroidea no primaria y los otros dos normofunción tiroidea.

En la Fig.53 se representan las respuestas de TSH obtenidas tras estímulo con TRH, así como los valores basales. Se puede ver que en los tres estos valores basales eran similares a los obtenidos en el grupo control. Después de la administración del TRH en uno de ellos se obtiene una

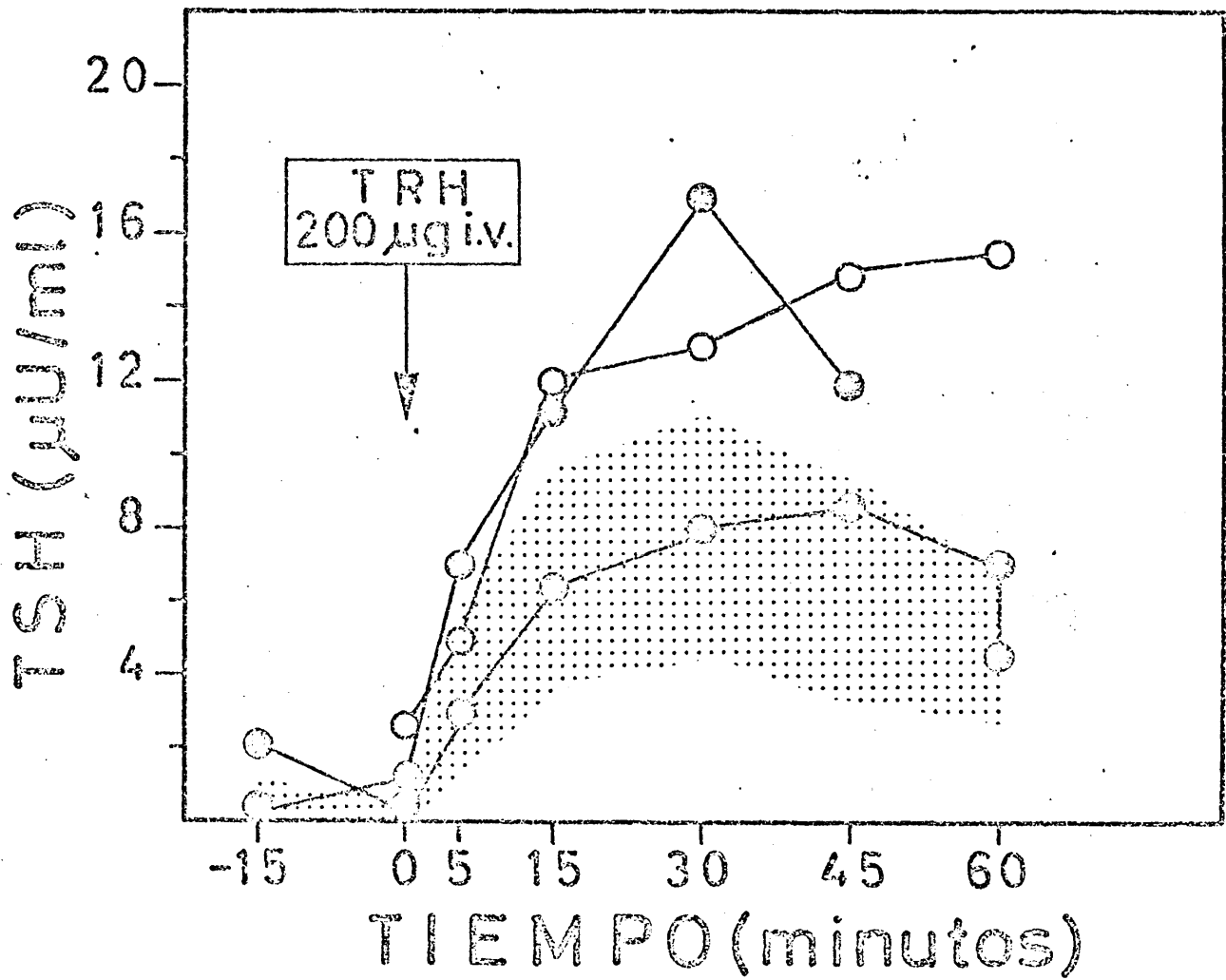


Fig 53: Respuesta de TSH en 3 enanismos GH-privos, 2 con eutiroidismo clínico y bioquímico (●—●) y uno con hipotiroidismo no primario (○—○).

respuesta superponible a la de los controles. En otro la respuesta es claramente más elevada, con pico de máximo aumento a los 30 minutos, igual que en los controles y con descenso muy pronunciado. En el tercer paciente, que era hipotiroideo no primario, se obtuvo una subida de TSH superior a la de los controles y además con pico de máxima respuesta muy retrasado, a los 60 minutos. Por tanto la hipofisis de este paciente liberada TSH, descartándose también la causa hipofisaria de su hipotiroidismo. En él fueron también confirmatorios de fallo suprahipofisario otros datos exploratorios, como fueron la ausencia de respuesta de GH con hipoglucemia insulínica y la existencia de respuesta de esta hormona con Arginina intravenosa. Así mismo la elevación de Cortisol después de administrar Lisina-8-Vasopresina (LVP) y la negatividad del test de Metopirona confirmaron en él el diagnóstico de hipopituitarismo idiopático de causa suprahipofisaria.

F) Respuesta de TSH con TRH en pacientes con Pubertad precoz y displasia fibrosa. Función tiroidea normal: Se realizó el test en dos pacientes con pubertad precoz y displasia fibrosa. Ninguna de las dos presentaba alteraciones de la función y morfología tiroideas.

Como puede verse en la Fig. 54 una de ellas (M.M. M.), que presentaba valores basales no elevados, tuvo, tras TRH un ascenso muy precoz y muy superior al que se

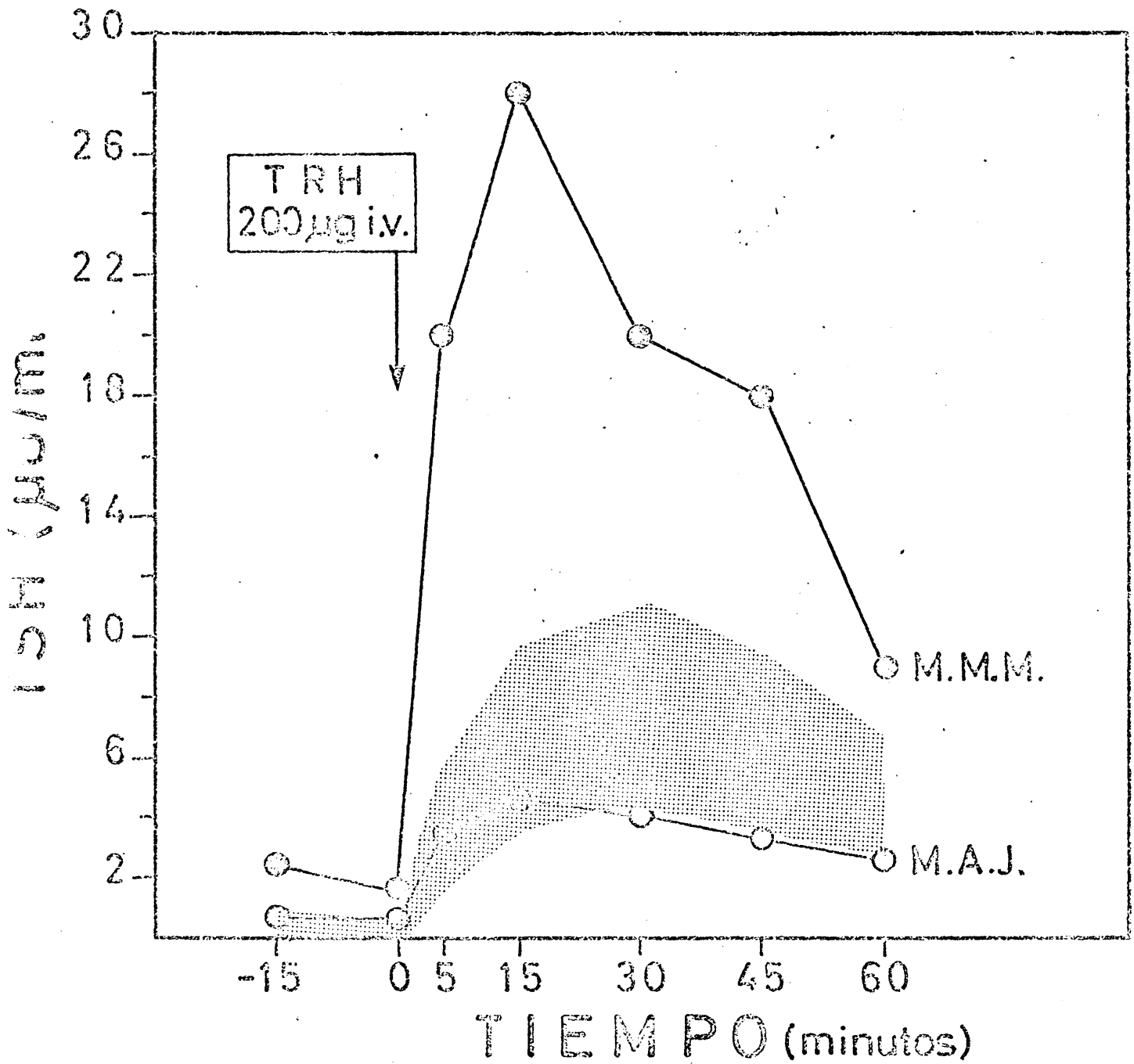


Fig 54: Respuesta de TSH en dos pacientes con pubertad precoz y displasia fibrosa, eutiroides.

obtuvo en los controles. El pico de máxima respuesta ocurrió también precozmente a los 15 minutos y descendieron rápidamente los valores durante los tiempos 30, 45 y 60 minutos. En la otra paciente (M.A.J.) con TSH basal normal, la respuesta fué similar a la de los controles aunque en sus límites bajos a los tiempos finales del test.

G) Valoración de la respuesta de TSH con TRH en pacientes con amenorrea post-parto: Incluye este grupo - tres pacientes, en las que la instauración de una amenorrea post-parto duradera, planteó la duda diagnóstica de Síndrome de Sheehan.

En la Fig.55 se ve que en las tres enfermas hubo respuesta de TSH tras el estímulo con TRH; en dos de ellas la respuesta fue similar a la de los controles. En la otra no sólo ocurrió respuesta sino que esta fué más precoz en su pico máximo y más elevada que en los controles. En las tres pacientes la función tiroidea después del estudio clínico completo se valoró como normal. En ninguna de las tres se encontró patología hipofisaria valorable.

H) Respuesta de TSH con TRH como prueba de eficacia de la hipofisectomía quirúrgica: La llegada del - TRH exógeno a la hipófisis por vía arterial sistémica, - sin necesidad de que se mantenga íntegra la conexión vas

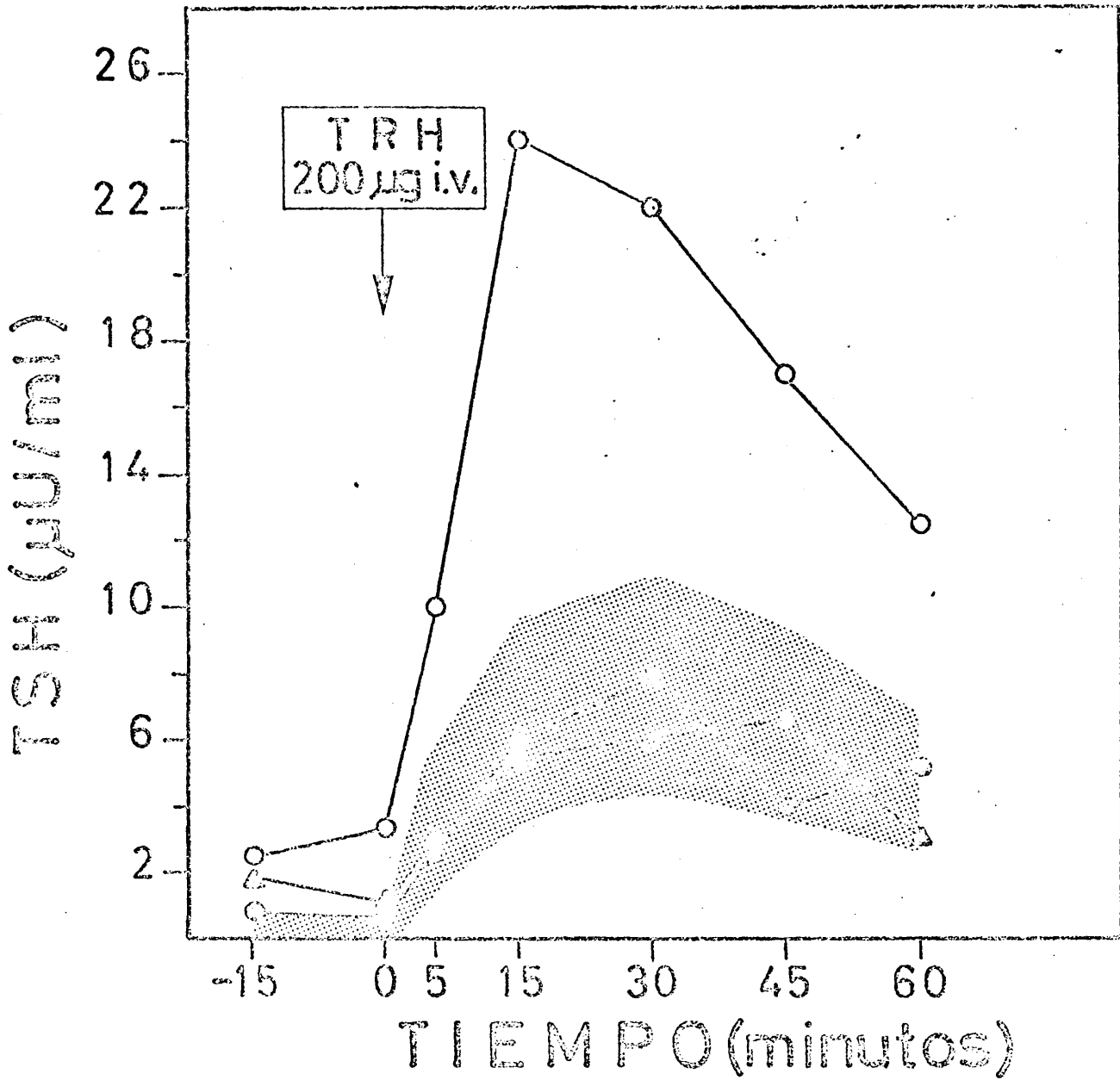


Fig 55: Respuesta de TSH en 3 pacientes con amenorrea postparto.

cular hipotálamo-hipofisaria, constituye una base fundamental para explorar la hipófisis cuando aquella conexión vascular ha sido destruida por la actuación quirúrgica. Por ello se ha utilizado para valorar la eficacia de la hipofisectomía transcraneal en dos adenomas cromófobos.

En la Fig. 56 se representan los resultados obtenidos valorando cuantitativamente la respuesta global mediante la suma de los valores de TSH a los distintos tiempos del test. Se puede observar que en ambos casos - quedó tejido hipofisario residual después de la cirugía, pues en los dos ocurrió una respuesta en este momento. - En principio podría valorarse como más eficaz la hipofisectomía en el primer sujeto que en el segundo.

I) Respuesta de TSH con TRH en pacientes con patología hipotálamo-hipofisaria e hipotiroidismo no primario: En la Fig. 57 se han reunido las respuestas de TSH -- con TRH en los tres pacientes ya analizados, dos con adenoma hipofisario y uno con enanismo GH-privo, en los que, presentando hipotiroidismo no primario, respondieron al estímulo con TRH. Es de destacar en estos tres sujetos la existencia de una respuesta que a varios tiempos es superior a la del grupo control y la tendencia al retraso - en la aparición del pico de máxima respuesta, que en dos ocurre a los 45 minutos y en el otro a los 60 minutos.

T
S
I
△
W

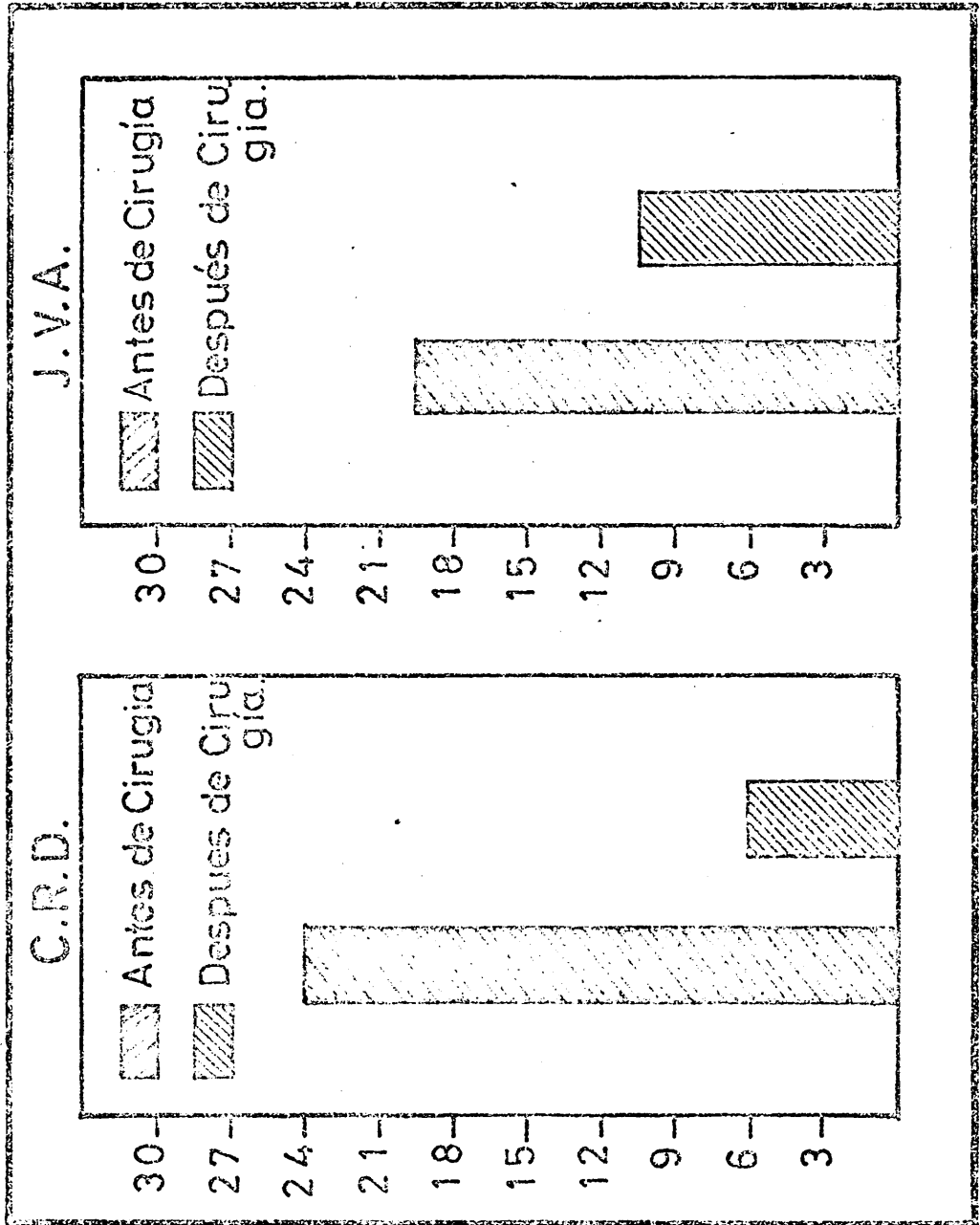


Fig 56: Prueba de descarga con TRH como médió de valoración de la eficacia de la hipofisectomia quirúrgica. Las barras representan la suma de los valores de TSH a todos los tiempos de respuesta antes y después de la hipofisectomia.

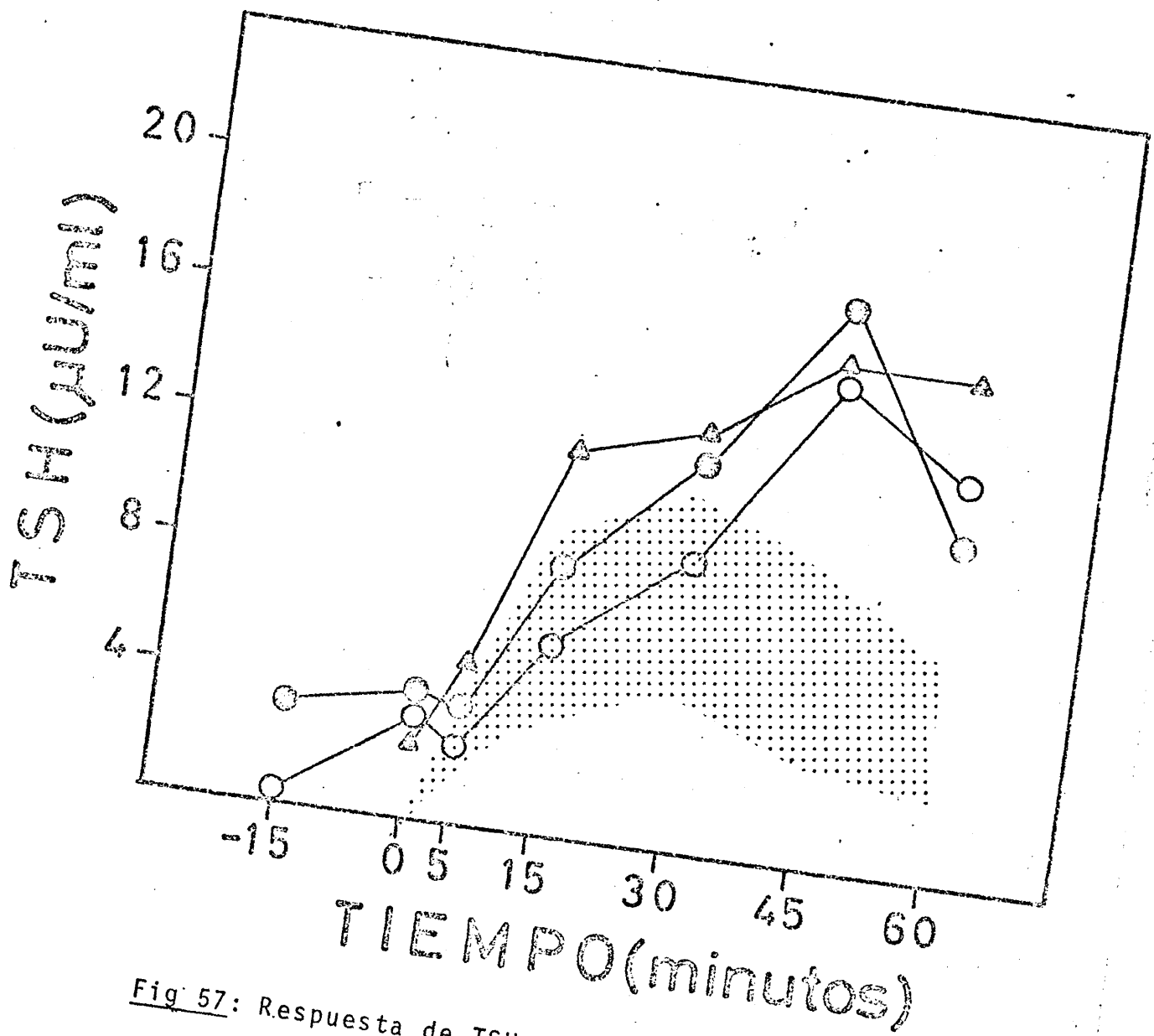


Fig 57: Respuesta de TSH en pacientes con patologia hipotálamo-hipofisaria e hipotiroidismo no primario.

En los datos presentados en otros apartados de patología hipotálamo-hipofisaria, se han registrado respuestas parecidas a las aquí descritas, pero los datos de función tiroidea no han permitido afirmar su hipotiroidismo. La respuesta, no obstante, de TSH con TRH en este grupo de alteraciones parece bastante constante y característica.

Con el objeto de valorar cuantitativamente la respuesta, en relación con la de los controles, se ha realizado estudio estadístico comparado de la suma de los valores de TSH a todos los tiempos de la respuesta de ambos grupos. Los resultados se ven en la Fig.58 . Hay una diferencia evidente en los valores medios, más elevados que en el grupo control y que estadísticamente calculada es significativa.

XV - EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADMINISTRACION DE TRH SINTETICO INTRAVENOSO.

En la TablaIII se recogen los resultados globales de los 171 test realizados, 33 en sujetos controles y 138 en problemas. El porcentaje de ellos que presentaron dichos efectos es mayor en el grupo control, 84,8%, siendo del 69,5% en los problemas. Es necesario tener en cuenta, para interpretar estos datos, que los controles

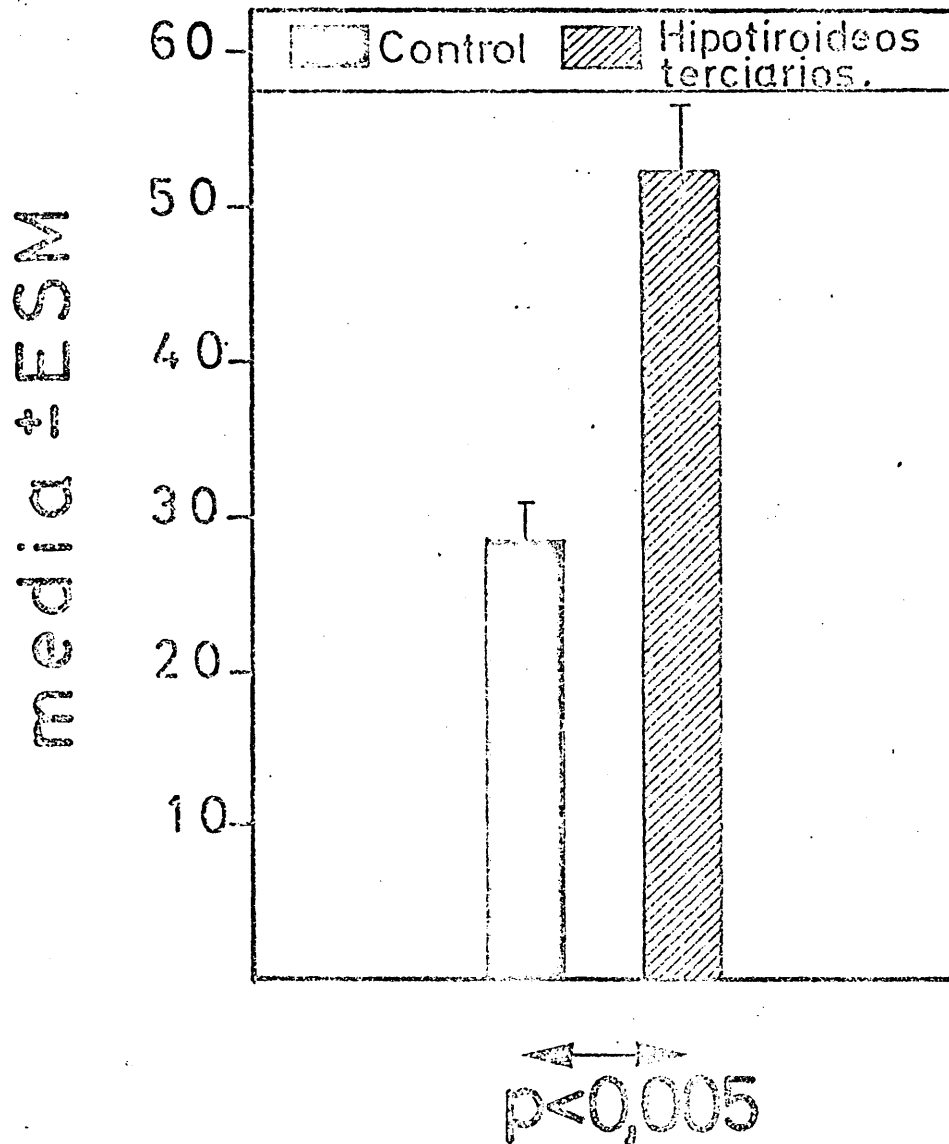


Fig 58: Valoración comparativa de la respuesta global de TSH entre el grupo control y el de pacientes con hipotiroidismo de causa suprahipofisaria. Se representan los valores medios \pm ESM de la suma de los valores de TSH.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA INYECCION I.V. DEL
TRH SINTETICO.

	Nº total de Test	Efectos Secundarios	Porcentaje
PROBLEMAS	138	96	69,5
CONTROLES	33	28	84,8

	PROBLEMAS (138)	CONTROLES (33)
Deseo de Miccion	57,2%	59,6%
Flush Subjetivo	49,7%	58,2%
Sensación de mareo	26,4%	28,8%
Flush Objetivo	25,0%	35,3%
Nauseas	21,0%	17,6%
Malestar General	9,9%	3,8%
Sabor Extraño en fauces	5,8%	34,2%
Malestar Epigástrico	5,5%	10,1%
Sensación opresión torácica	2,8%	10,1%
Cefalea	2,1%	0%
Sudor	1%	6,3%
	$\Sigma = 206,4$	$\Sigma = 264$

Tabla III: Efectos secundarios de la administración de 200 µg de TRH sintético por via intravenosa rápida, disuelto en suero salino fisiológico a una concentración de 100 µg/ml.

eran personal sanitario, médicos y enfermeras, con mayor capacidad de observación de cualquier síntoma.

En la descripción detallada de la frecuencia de estos síntomas, parece referirse un orden similar en ambos grupos, siendo los más frecuentes deseo imperioso de micción, sensación subjetiva de enrojecimiento facial, - sensación de mareo y flush objetivo. Es importante destacar que todos estos síntomas eran muy transitorios, pues duraban menos de un minuto e inmediatos a la inyección - intravenosa de la solución de TRH. No se recogió ninguna complicación importante ni durante ni después del test.

D I S C U S I O N

I - PLANTEAMIENTO Y DEFINICION DE LA RESPUESTA HIPOFISARIA DE TSH AL ESTIMULO CON TRH EXOGENO.

Como vimos en la introducción, es un hecho, de -
sobra confirmado, que después de la administración de TRH
sintético por vía endovenosa sistémica, ocurre una eleva-
ción evidente de TSH plasmática (Fleischer y cols, 1970;
Hall y cols, 1970; Anderson y cols, 1971; Gual y cols, --
1972). Dado que esta TSH sólo puede proceder de su órgano
de secreción, que es la hipófisis, significará que ésta -
no sólo es estimulable conducidos a través del sistema --
vascular porta, sino que también lo es por productos admi-
nistrados y que llegan a ella por vía arterial sistémica.
Este hecho es de notable interés porque gracias a él será
posible explorar la hipófisis incluso cuando existan fa-
llos en la integridad de la conexión vascular hipotálamo-
hipofisaria, como puede ocurrir en procesos patológicos o
actuaciones terapéuticas de esta localización.

Por otra parte este aumento de TSH plasmática, -
que ocurre tan precozmente (Fig. 5), significa que el TRH
ha estimulado su liberación de la hipófisis, no siendo ne-
cesario, en condiciones fisiológicas, que se estimule su
síntesis ^{para} que ocurra esa mayor suelta de TSH. Por tanto en
el test de TRH-TSH, tal como se realiza en el planteamien-
to experimental de esta tesis, valoramos el grado de resis-
tencia que ofrece la hipófisis a la liberación de TSH, --
con el estímulo constante que supone una misma dosis de
TRH . Por eso se han utilizado en todos los test 200 µgr

administrados siempre en idénticas condiciones, via, -- etc. Esta interpretación del test es válida para todas - aquellas situaciones en las cuales exista TSH en hipófi- sis, que son las de normo e hipofunción tiroidea (Bakke y cols, 1964; Bates y Condliffe, 1966) e incluso después de sobredosificación aguda. Mas cuestionable parece si - en situaciones de hiperfunción tiroidea crónica o sobre- dosificación persistente, exista TSH liberable en hipófi- sis. Los datos de Bakke y cols (1964), Bakke y Lawrence (1959) y D'Angelo (1958) midiendo TSH en hipófisis huma- nas con bioensayo, parecen demostrar su disminución o -- desaparición en estas situaciones.

Otro hecho importante es que el freno o resisten cia a la liberación de TSH hipofisaria está en razón di-- recta de los niveles de hormonas tiroideas efectivas cir- culantes, ocurriendo esta regulación de la liberación an- tes de que ocurran mecanismos reguladores de la sínte-- sis y contenido de TSH hipofisaria, pues no se ha podi- do demostrar disminución del contenido de TSH hipofisa-- ria en las horas siguientes a la administración de una sola dosis de hormonas tiroideas. Si por otra parte sa- bemos ya (Bowers y cols, 1967; Schally y cols, 1968) que la administración aguda de hormonas tiroideas, algún -- tiempo antes que la de TRH, inhibe su efecto liberador - de TSH, parece fácil deducir el hecho básico de que lo que valoramos con el test de TRH-TSH es el nivel de hor- monas tiroideas efectivas o lo que es lo mismo la situa- ción funcional tiroidea. No parece, por el contrario, --

que el test se pueda interpretar como expresión del contenido o reserva hipofisaria de TSH, como se ha valorado por algunos autores (Ormston y cols, 1971; Fleischer y cols, 1972). Buena prueba de ello es que Ormston y cols (1971a) en otro trabajo posterior lo valoran "como un test de función tiroidea", aunque realmente son escasísimos los trabajos enfocados en este sentido.

La trascendencia de esta interpretación es muy grande, pues significa que podemos valorar la función tiroidea a través de la repercusión sobre el órgano o tejido más sensible a mínimas variaciones de aquella - que es la hipófisis. Pues es sabido que esta es la responsable y el nivel al que tienen lugar los más finos mecanismos de adaptación a las más pequeñas variaciones o exigencias periféricas de cambios en la función del tiroides. Además el hiper o hipotiroidismo no son estados de "todo o nada" y clínicamente e incluso con valoraciones hormonales directas, es prácticamente imposible determinar grados menores en las variaciones - de hormonas tiroideas y sobre todo en su efectividad - funcional. En estas situaciones todos los test convencionales de función pueden dar resultados dentro de los límites de la normalidad. Por otra parte, el test así interpretado, ofrece una de las armas más finas para - precisar las características de la regulación fisiológica del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides, y los factores que pueden influir en la efectividad de las hormonas tiroideas circulantes, aunque no afecten o lo hagan

minimamente sus niveles en plasma, supuesta siempre la integridad hipotálamo-hipofisaria.

En apoyo de este supuesto se puede referir el trabajo de Bowers y cols (1967) quienes experimentalmente han encontrado una relación cuantitativa para las interacciones de la T_3 y T_4 y el efecto liberador de TRH sobre el TSH hipofisario, descartándose una relación de "todo o nada".

El test de TRH-TSH así interpretado significa completar y perfeccionar todas las ventajas argüidas a favor de la determinación de TSH basal por RIA, técnica que, aunque más fina y específica que los bioensayos, tenía importantes limitaciones. Estas estaban determinadas fundamentalmente por la sensibilidad del método que no permitía diferenciar los valores normales de los de sujetos con hiperfunción tiroidea ni de aquellos con leve hipofunción, en que todavía dichos valores basales no estaban claramente elevados (Odell y cols, 1967).

II - CONDICIONES STANDARD DEL TEST DE TRH- TSH

Se escogió la dosis de 200 μ gr porque de los trabajos iniciales en humanos (Hall y cols, 1970, 1971; Fleischer y cols, 1970; Ormston y cols, 1971) parecía deducirse que era una dosis suficiente para elevar

los valores de TSH hasta niveles muy fácilmente medibles y porque con esta dosis se obtenía respuesta cuantificable en todos los controles. Estudios posteriores de Anderson y cols (1971; Karlberg y Almövist (1972); Snyder y Utiger (1972 a) y Otsuki y cols (1973) han confirmado estos hechos. Para descartar variaciones en la respuesta, determinadas por la distinta dosis de TRH por Kg. de peso que se administraba a cada sujeto, se hizo índice estadístico de correlación entre dosis/Kg. y suma de los valores de TSH, a todos los tiempos de respuesta, en los grupos controles por separado de mujeres y hombres, no resultando significativo. Ello permite afirmar, según nuestros datos, que se puede utilizar una dosis standard de TRH, sin necesidad de variar la cantidad administrada en relación con el peso del sujeto explorado.

La via endovenosa rápida de administración del TRH se escogió por ser la que ofrecía más garantía de standarización y facilidad en su utilización.

Por lo que respecta a los tiempos escogidos para valorar las respuesta, podemos decir que se realizó extracción de muestra a -15 minutos para descartar variaciones en los niveles de TSH, motivados por el stress que produce el pinchazo y la colocación del cateter, -- descartar influencias determinadas por la inyección del suero salino isotónico, con el que se realizaba lavado del cateter y porque en ausencia de influencia de los factores anteriores, permitía disponer de dos determina

ciones basales, lo que ofrecía mayor seguridad en los datos. Dado que no hay diferencia significativa en los valores de -15 y 0 minutos, se descarta la influencia de estos factores, pudiéndose suprimir aquel tiempo del test. Se analizó el tiempo precoz de respuesta a los 5 minutos porque ya Bowers y cols (1968) habían demostrado la precocidad de elevación de TSH plasmático, utilizando TRH natural en una forma similar de administración. Las valoraciones a 15, 30, 45 y 60 minutos se realizaron porque utilizando estos tiempos sería posible diferenciar variaciones en la aparición del pico de máxima respuesta y analizar el componente descendente de la curva. La utilización de estos tiempos en el test parece la que con menos valoraciones y tiempo ofrece más datos, pues la valoración de la respuesta sólo a los 20 y 60 minutos realizada por Ormston y cols (1971 a,b), Hall y cols (1972), además de no reducir el tiempo del test, no permite precisar con certeza variaciones en el momento de aparición del pico de máxima respuesta que aparece en el grupo control a los 30 minutos (Fig. 5) y que en algunas situaciones patológicas puede retrasarse a los 45 minutos. La prolongación del tiempo del test hasta los 90 minutos (Fig.6) no ofrece ningún dato de interés tanto en nuestros resultados como en los de otros autores (Ormston y cols, 1971 a; Anderson y cols, 1971; Snyder y Utiger, 1972 a; Gual y cols, 1972).

Por todo ello se pueden sugerir como standarización del test tanto la dosis, como la forma y vía de administración, como los tiempos utilizados, suprimiendo -

la extracción de - 15 minutos, por considerarlos más - idóneos, y permitir el mayor número de datos con el minimo tiempo y esfuerzo.

III - RESPUESTA DE TSH CON TRH EN EL GRUPO CONTROL

Se seleccionaron como grupo control sujetos con edades comprendidas entre 18 y 36 años para descartar - posibles influencias en la respuesta determinadas por - la edad. Ello se ha confirmado por Snyder y Utiger - -- (1972 a) en varones, aunque no encuentran dicha influencia en mujeres (Snyder y Utiger, 1972,b). Tampoco se ha confirmado la influencia de la edad por Otsuki y cols - (1973) en un grupo de sujetos en que no tenían en cuenta el sexo.

Los niveles basales de TSH expresados no son valorables pues están por debajo del límite de sensibilidad del método, que hemos establecido en su valor máximo de 2 μ U/ml, a pesar de que en algunos ensayos fué de -- 1 μ U/ml. Ello permite afirmar que el valor basal de TSH es muy bajo, por debajo de estos valores (Ormston y cols, 1971 b) y da el máximo valor a la valoración de la res-- puesta con TRH, pues esta alcanza unos niveles perfectamente cuantificables con el RIA, como puede verse en la Fig. 5.

La respuesta en los sujetos sanos es precoz y po

tente, con un pico máximo a los 30 minutos, iniciándose un descenso de pendiente prácticamente constante a partir de los 45 minutos hasta los 90 minutos (Fig. 6) confirmándose otros datos previos de estudios realizados (Bowers y cols, 1970; Fleischer y cols, 1970; Hall y cols 1970; Hershman y Pittman, 1970; Ormston y cols, 1971 a; Anderson y cols, 1971; Gual y cols, 1972). Es de destacar que, con la dosis y forma de administración utilizadas, todos los controles respondieron con valores medibles de TSH, lo que da máxima validez al test en el diagnóstico de función tiroidea normal, pues se pueden descartar falsos negativos.

La repetición del test con idénticas condiciones de método en 4 sujetos controles y con intervalo de tiempo entre diez y quince días, evidenció un coeficiente de variabilidad medio de los valores de la suma de TSH a todos los tiempos de respuesta y del máximo Δ TSH o pico de máxima respuesta en sujetos sanos de 11 y 14% respectivamente, lo que evidencia además, que el test es de una gran reproductibilidad, confirmándose con ello el hallazgo de Snyder y Utiger (1972 a) en este mismo sentido, aunque estos autores lo calcularon sólo a partir del máximo Δ TSH.

A los tiempos de respuesta valorados, incluso en los que se prolongó el test hasta los 90 minutos, no se encontraron variaciones significativas de PBI, coincidiendo con los datos de Anderson y cols (1971) y de Karlberg y Almqvist (1972), los primeros no encontrando

variaciones de T_4 y T_3 a ninguno de los tiempos del test que prolongaron hasta 180 minutos y los segundos que sólo encontraron elevación del PBI a partir de las dos - - horas de la administración del TRH por vía i.v. Esto significa que el dato verdaderamente fidedigno y con certeza de valoración individual utilizable como valoración de respuesta al TRH, sea la medida de TSH en plasma

En cuanto a la selectividad de la respuesta se han valorado únicamente posibles variaciones de LH después del estímulo con TRH, puesto que Anderson y cols (1971) habían encontrado elevación significativa de esta hormona a los 15 minutos, aunque Ormston y cols (1972 a) no encontraron variaciones valorables. También justificaban el estudio de esta hormona los datos encontrados en nuestros grupos de varones y mujeres y dentro de estas las variaciones determinadas por la fase del ciclo menstrual. El análisis estadístico de los datos confirmó que en ninguno de los grupos ocurrió respuesta significativa de LH a ninguno de los tiempos (Tabla II A,B,C), confirmando los datos de Ormston y cols (1971 a).

IV - INFLUENCIA DEL SEXO Y DE LA FASE DEL CICLO MENSTRUAL EN LA RESPUESTA DE TSH AL TRH.

Como puede verse en la representación comparada de la Fig.11 la respuesta en las mujeres es más elevada en los valores medios a todos los tiempos del test, aun-

que sólo tienen significación estadística a los 30,45 y 60 minutos. Utilizando la suma de los valores de TSH se puede afirmar que la respuesta global en las mujeres es significativamente mayor que en los varones ($p < 0,025$) (Fig.15 A y B). Además de las diferencias cuantitativas es de destacar que en las mujeres el pico de máxima respuesta ocurre a los 30 minutos, mientras en los varones este pico es más precoz pues se sitúa en los 15 minutos y se mantiene a los 30 minutos, sin diferencia entre -- ambos tiempos.

Estas diferencias cuantitativas y cualitativas de la respuesta determinadas por el sexo no estaban claramente precisadas en la literatura. Aunque ya Bowers y cols (1971), Ormston y cols (1971 a), Haigler y cols (1971) y Snyder y Utiger (1972 a) habían insinuado una mayor respuesta en las mujeres, en ningún caso se había encontrado estadísticamente significativa, quizás por el número reducido de sujetos explorados. Sólo posteriormente Ormston y cols (1971 b) y Hall y cols (1972) confirman con los mismos datos ambos autores, que la respuesta es significativamente mayor en las mujeres a los 20 y 60 minutos.

Sin embargo ningún autor, incluso los que habían encontrado esta diferencia significativa, ha descartado o analizado ninguno de los factores posibles de influencia. En este sentido se ha valorado en este trabajo el nivel de hormonas tiroideas circulantes, la dosis de TRH por Kg. de peso administrada y los valores de LH en plas

ma. En la selección del grupo de mujeres se había descartado también la toma de anovulatorios. En cuanto a los niveles de hormonas tiroideas circulantes medidos por el PBI, se puede ver que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla I A y B) y que por tanto no es atribuible la diferencia a este factor. En cambio es estadísticamente mayor en las mujeres ($p < 0,001$) la dosis de TRH/Kg. de peso administrada, por lo que pudiera atribuirse a ello su mayor respuesta, aunque ya hemos dicho que no se encontró correlación significativa, dentro de cada uno de los dos grupos, entre dosis/Kg. de TRH y suma de los valores de TSH de las respuestas. Tampoco se encontraron diferencias entre los valores basales de LH del grupo de varones y los de mujeres separados según la fase del ciclo menstrual en que se exploraron (Tabla II A, B y C).

La posible influencia de la fase del ciclo menstrual en la respuesta de TSH al TRH fué insinuada por Ormston y cols (1971 a) al encontrar que las mujeres del grupo control que presentaban el pico de máxima respuesta más elevado fueron exploradas en la fase premenstrual del ciclo. Los únicos autores que han estudiado específicamente el problema son Jensen y Weeke (1972) quienes además de no encontrar influencia del sexo tampoco la encuentran de la fase del ciclo, valorando la respuesta en sólo 5 mujeres. De nuestros datos se deduce claramente (Fig.12) que la respuesta durante los días 7-9 del ciclo menstrual es significativamente más elevada, aunque de igual perfil, que la observada en los días 19-21 del

ciclo, practicamente a todos los tiempos de respuesta. - También lo es la suma de los valores de TSH a todos los tiempos del test ($p < 0,005$) (Fig.15). En cuanto a la valoración del factor responsable de esta diferencia, se puede descartar que sea la administración de distinta dosis de TRH, pues no hay diferencia en la dosis/Kg. administrada en los dos grupos. Tampoco hay diferencia en -- los niveles de hormonas tiroideas circulantes valoradas por el PBI (Tabla I B y C), ni existe correlación significativa entre los valores de PBI y la suma de los valores de TSH de la respuesta dentro del grupo de mujeres - (Fig. 16). No obstante, esta valoración hormonal no descarta pequeñas variaciones en su efectividad funcional - sin que se alteren de forma cuantitativamente valorable - sus niveles. Ya decíamos en la primera parte de la discu sión que con el test medimos fundamentalmente función ti roidea a través del mayor o menor freno que las hormonas ponen a la liberación de TSH de la hipófisis. En este -- sentido es también de interés la valoración de T_3 y otros parámetros hormonales, que están en vías de realización.

Cuando se compara la respuesta obtenida en varo nes y en el grupo de mujeres en la primera mitad del ci clo, se observa, que la diferencia entre ambos es clara mente significativa a todos sus tiempos en cuanto a can tidad de TSH liberado; es también algo distinta la morfo logia de la curva con un pico de máxima respuesta algo - más retrasado en las mujeres de este grupo, como se ve - en la Fig.13. La diferencia cuantitativa global de la -- respuesta de los dos grupos es altamente significativa -

($p < 0,001$) (Fig. 15 A y C).

En cambio es sorprendente que el análisis comparado de la respuesta en los grupos de varones y mujeres en la 2ª fase del ciclo no evidencie una diferencia significativa (Fig. 15 A y D y Fig. 14).

Del análisis de todos estos datos se puede concluir que las variaciones en la respuesta no son determinadas por la dosis/Kg. de TRH administrada, pues aún siendo mayor en el grupo de mujeres en la 2ª fase del ciclo que en los varones, la respuesta no es significativamente diferente. Estos datos pueden explicar también la discordancia existente en la literatura sobre la influencia del sexo en la respuesta, como vimos. Si en el grupo utilizado como control predominaba el número de mujeres en la primera fase del ciclo la respuesta sería estadísticamente más elevada en estas que en los varones, en cambio no sería evidente la diferencia si predominaban las mujeres en la 2ª fase del ciclo menstrual.

Por lo que respecta al factor responsable de estas diferencias ya decíamos antes que el inmediato habrá que situarlo a nivel de eficacia funcional de las hormonas tiroideas, sin variaciones ostensibles en sus niveles plasmáticos. Mayor problema y más dudas caben en cuanto al factor remoto, responsable de estas variaciones funcionales. Especial atención merecen en este sentido los estrógenos, aunque los datos son totalmente discordantes. Así Adams y Maloof (1970) encontraron que el -

tratamiento de varones con etinil-estradiol aumentaba -- los valores basales de TSH plasmática, sin que coexistiera modificación de los valores de T_4 circulante. En cambio Hall y cols (1971) y Nicoloff y cols (1971) no confirmaron esos datos. Además Gual y cols (1972) tampoco encontraron cambios en la respuesta de TSH a 500 μg de TRH en 6 hombres tratados con 150 μg diarios de etinil-estradiol.

Por fin es de destacar que las variaciones en la respuesta de TSH no coexisten con diferencias en los valores basales de LH. (Tabla II).

V - RESPUESTA DE TSH CON TRH EN ALTERACIONES PRIMARIAS DEL TIROIDES.

A) Hipotiroidismo clínico.

Todos los pacientes con datos clínicos y valores bioquímicos de hipotiroidismo primario presentaban niveles basales elevados de TSH en plasma. Todos ellos también presentaron una respuesta en valores absolutos mucho más elevada que los controles, como puede verse en la Fig.17 . Todos estos sujetos presentaron además o un pico de máxima respuesta más retrasado o al menos más sostenido que los controles.

Datos concordantes en estos tres aspectos han si-

do referidos por otros autores (Bowers y cols, 1968; -- Hershman y Pittman, 1970; Fleischer y cols, 1971; Ormston y cols, 1971 b; Haigler y cols, 1971; Gual y cols, 1972), aunque sólo Ormston y cols, 1971b, estudian un número de pacientes superior al nuestro. La existencia de niveles basales de TSH elevados en estos sujetos ya era conocida tanto por bioensayo (Mc Kenzie, 1960), como por RIA - - - (Odell y cols, 1967).

Aspectos de más interés ofrece el análisis detallado de la respuesta en estos pacientes; plantea algunos problemas no resueltos en los datos de la literatura hasta ahora y que hemos analizado con más detalle en esta tesis. Sólo Gual y cols (1972) refieren que la elevación porcentual de la respuesta no es mayor que el grupo control y que sí lo es el incremento absoluto de TSH en plasma. Realmente el estudio comparativo de elevación -- porcentual no es válido porque ni su método de valoración de TSH ni el nuestro tiene sensibilidad suficiente para cuantificar los valores basales en los controles. Más fidedigno nos ha parecido comparar la suma de incrementos de TSH o area de respuesta en hipotiroideos con la suma de los valores de TSH de la respuesta en los controles y que supuesto que el valor basal en estos, es inferior a $1 \mu\text{U}/\text{ml}$ (Ormston y cols, 1971 b) se puede considerar equivalente al area de respuesta o suma de incrementos. La mayor respuesta en valores absolutos de los hipotiroideos es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Fig.18) con respecto al grupo control. Este hecho parece un dato -- también favorable a la hipótesis de que lo que valoramos

con el test de TRH-TSH es el grado de freno que las --- hormonas tiroideas ofrecen a la liberación de TSH, o lo que es lo mismo, la situación funcional tiroidea medida a través del órgano más sensible a sus variaciones.

Otro aspecto de interés es la existencia de correlación significativa ($p < 0,001$) entre los valores basales de TSH y el valor del pico de máxima respuesta en estos sujetos. Este aspecto había sido ya demostrado en el mismo sentido por Jensen y Weeke (1972) en controles, utilizando un método de gran sensibilidad para la valoración de TSH, pero no había sido confirmado en hipotiroideos. La coincidencia de estos datos en ambos grupos sugiere que la hipofísis de los hipotiroideos mantiene una semejanza funcional, medida por su comportamiento al estímulo con TRH exógeno, con la de los sujetos eutiroideos, aunque a otro nivel cuantitativo. También es un hallazgo que ofrece elementos de discusión sobre la utilidad del test de TRH-TSH pues la respuesta a obtener será directamente proporcional al valor basal de TSH en contrado. Esto quizás pueda ser cierto para estudios de grupo y cuando la sensibilidad de los métodos de valoración de TSH mejore, pero no siempre, en un sujeto determinado, los datos clínicos, las valoraciones hormonales y el valor de TSH basal, son tan definitorios, como luego veremos. A parte de eso el test de TRH-TSH parece ofrecer certeza en cada individuo dada su fidelidad, pues todos los controles e hipotiroideos respondieron de forma concordante, y permite definir mejor las situaciones de función tiroidea límite, siempre las más difíciles -

de precisar con otros estudios convencionales.

Otro dato hallado en hipotiroideos, no referido por otros autores, y para el que no encontramos explicación, es la falta de correlación significativa entre -- los valores basales de TSH y el área de respuesta, cuando hemos visto que existía entre las basales y el pico de máxima respuesta. El único comentario que se ocurre -- es que en el área de respuesta se valora no sólo el componente de liberación de TSH o parte ascendente de la -- curva, sino además el componente de metabolización periférica o porción descendente de la curva y sabemos que -- la vida media de la TSH exógena y endógena está muy prolongada en los hipotiroideos (Bakke y cols, 1962; Odell y cols, 1967). Es verdad que esta alteración también debería influir en los valores basales de TSH de forma paralela, pero hay una diferencia y es que el aumento de -- TSH por el TRH es una situación aguda y el valor basal -- es consecuencia de una situación crónica en la que caben otros factores de influencia distintos de la vida media. Por otra parte la prolongación de la vida media de TSH -- es lo que todos los autores han argüido para explicar el hecho de que la respuesta sea más sostenida en los hipotiroideos (Fleischer y cols, 1971; Haigler y cols, 1971; Gual y cols, 1972), aunque también se podría explicar -- porque en estos pacientes esté a su vez prolongada la vida media del TRH administrado, con lo que resulta un estímulo más sostenido.

B) Hipotiroidismo preclínico

Como se decía en el primer capítulo de esta dis-
cusión el hipotiroidismo no es una situación de "todo
o nada", sino que se instaura gradualmente. Lo mismo ocu-
rre con sus manifestaciones clínicas y bioquímicas con--
vencionales, pero en su valoración, dadas las variaciones
determinadas por las propias técnicas de cuantificación,
cabén situaciones límite no bien tipificables.

Además de estas técnicas hay unas más finas que
miden niveles hormonales circulantes (PBI, T₄ total y li-
bre, T₃) pero que no dicen nada de su efectividad; en -
cambio las que valoran su eficacia funcional (M.B., Aqui-
leorreflexograma, Colesterol, E.C.G. etc.) son extraordi-
nariamente inespecíficas y sometidas a múltiples facto--
res de influencia, distintos del funcionalismo tiroideo,
que hacen que sus límites de normalidad sean extraordina-
riamente amplios. Frente a estas limitaciones la valora-
ción de TSH y sobre todo de su respuesta al TRH, que sal-
va las limitaciones de la sola determinación basal, per-
mite una medida absolutamente específica de la efectivi-
dad funcional de las hormonas tiroideas, supuesta la in-
tegridad hipotálamo hipofisaria.

Utilizando estos criterios, ya con la valora-
ción basal de TSH Radioinmunológica, Odell y cols. (1967)
y Hedley y cols. (1971) pudieron delimitar esta situación
de hipotiroidismo preclínico en la evolución de pacien-
tes hipertiroideos tratados con tiroidectomía parcial.

Posteriormente Ormston y cols (1971,6) lo confirman valorando la respuesta al TRH y afirman que "una respuesta - exagerada y prolongada de TSH sérica al TRH administrado, proporciona un índice más sensible de deficiencia relativa de hormonas tiroideas que la sola valoración basal de TSH sérica".

Por todo ello son incluibles en este grupo los tres sujetos cuyas respuestas se representan en la Fig. 23 , los cuales en el momento de la exploración se consideraron aparentemente eutiroides, incluso el PBI era normal. Todos ellos están explorados entre cinco y doce meses de tiroidectomía parcial, por bocio nodular normofuncionante. No se incluyen los explorados después de cirugía parcial con tiroides hiperfuncionante por las razones que luego veremos. Es de destacar en estos datos el hecho no referido por otros autores de que, en la gradación posible de hipofunción tiroidea subclínica, caben desde elevaciones evidentes de TSH basal de $4,5 \mu\text{U}/\text{ml}$ hasta valores prácticamente indistinguibles de los normales; pero en todos es común la hiperrespuesta de TSH al estímulo con TRH, lo cual deberá considerarse, por tanto, más definitivo de hipotiroidismo preclínico que el valor basal de TSH.

Confirmación de lo que anteriormente se afirma - parecen los datos recogidos explorando con TRH a un paciente antes y a distintos tiempos después de hemitiroidectomía por nódulo caliente con eutiroidismo (Fig.22). La función previa normal se confirma por los datos clínicos, por el PBI normal y por la TSH basal y respuesta al TRH -

similar a la de los controles. En cambio después de la hemitiroidectomía se pasa por una fase precoz sin hipotiroidismo clínico pero con TSH basal elevada y con hiperrespuesta al TRH. Más tarde desciende, casi hasta la normalidad, el valor basal de TSH, pero persiste una respuesta elevada, aunque menos sostenida, con TRH. Estas dos situaciones, después de la cirugía, lógicamente son interpretables como dos momentos de una gradación constantemente descendente del hipotiroidismo preclínico. Con estos datos parece confirmarse además la mayor sensibilidad y precisión del test de TRH-TSH para delimitar estas situaciones. La ausencia de datos similares en la literatura no nos permite contrastar esta hipótesis. No obstante le apoyaría, al menos en lo que respecta a los datos de TSH basal; el hecho de haber encontrado Odell y cols (1967) después de cirugía parcial de tiroides, elevación también transitoria de los niveles basales de esta hormona.

C) Hipotiroidismo preclínico con autonomía tiroidea después de tratamiento de la enfermedad de Graves con I^{131} .

Particular interés, en cuanto a precisar la situación funcional tiroidea, tiene el test de TRH-TSH a la vista de los resultados de la Fig.24. Eran normales en esta paciente los datos clínicos de función tiroidea, el PBI y la captación tiroidea e incluso fué negativo el test de supresión con T_3 en cuanto a captación de radioiodo. -

En cambio estaban muy elevados los valores basales de TSH, con hiperrespuesta al TRH, suprimándose, tanto la elevación del valor basal como la respuesta, después de la administración de T_3 . Los datos de TSH demostraban claramente una situación de deficiencia relativa de hormonas tiroideas a pesar de la autonomía tiroidea y de la función clínica y bioquímica aparentemente normales. Slingerland y cols (1970) en pacientes con enfermedad de Graves después de tratamiento con I^{131} encontraron también datos clínicos y analíticos de eutiroidismo pero con TSH basal elevada.

Estos datos tienen también otros significados en lo que respecta al funcionalismo del eje hipofisis-tiroides en la enfermedad de Graves tratada. Adams y Kennedy (1965) estudiando este aspecto concluyeron que dicho funcionalismo era normal tanto durante la fase activa de la enfermedad como después del tratamiento. Sin embargo Werner (1956) y Eckert y cols (1961) ya habían observado la ausencia de supresibilidad con T_3 de tiroides tratados con I^{131} por Enfermedad de Graves a pesar de ser normal la función tiroidea, a diferencia de lo que ocurría en los que se realizaba tiroidectomía parcial. Este hallazgo, y la resistencia a la TSH exógena que encontraron Slingerland y cols (1970) en tiroides de situación similar, se ha interpretado como de persistencia del estimulante tiroideo -LATS u otro factor- con preferencia sobre el estímulo de TSH. En su confirmación están los datos de Major y Munro (1962) quienes ya demostraban la persistencia del LATS en sueros de pacientes hipotiroideos des

pués del tratamiento de la tirotoxicosis. Incluso Pinche^{ra} y cols (1965) encontraron una frecuencia de positividad de LATS más elevada en los pacientes con Enfermedad de Graves tratados con I^{131} ^{que} entre los no tratados o tratados con otras maniobras terapéuticas. Nuestros datos parecen esclarecer bastante la situación. Por un lado -- y en relación con los hallazgos de Adams y Kennedy -- (1965) parece evidente que la hipófisis, en la Enfermedad de Graves tratada con I^{131} , tiene un funcionalismo normal, tanto por lo que respecta a su respuesta al ser estimulada con TRH, como a la supresibilidad de esta respuesta por acción de las hormonas tiroideas (T_3). Pero -- por otro lado, también, se puede afirmar que la hipófisis y el tiroides no funcionan como tal eje, que su fisiología no es normal, pues aunque existe dependencia de la hipófisis del tiroides este no depende, en su funcionalismo de la TSH hipofisaria. Existe, por tanto, en esta situación, una resistencia o independencia también de la TSH endógena, además de la exógena que habían encontrado Slingerland y cols (1970).

Es importante además destacar las limitaciones del test de supresión con T_3 , ampliamente utilizado como control de curación en el tratamiento de esta enfermedad, y la mayor exactitud funcional del test de TRH-TSH, pues no siempre, en contra de lo que afirman Lawton y cols -- (1971), van paralelos la respuesta al TRH y el test de supresión con T_3 .

El descenso del PBI después de la administración

de T_3 no necesariamente significa que haya habido algún grado de supresión, pues sólo la administración de T_3 puede descenderlo como demostraron Farmer y cols (1969)

D) Normofunción tiroidea y bocio

La respuesta obtenida en los bocios normofuncionantes no difiere significativamente ni en su perfil ni cuantitativamente de la del grupo control (Fig. 25 a 27). Datos algo discordantes en este sentido son los de Chaussain y Job (1972) quienes en 4 de 9 bocios juveniles, aparentemente normofuncionantes, encontraron hiperrespuesta, aunque los mismos autores piensan que en ellos podía existir cierta hipofunción. Parece lógico aceptar que la respuesta de TRH con TSH, dado el significado que creemos tiene el test, en estas situaciones normofuncionantes, sea también normal, pues con él no valoramos otra cosa que la función tiroidea. No se puede descartar, sin embargo que, en algún momento, se haya pasado por una situación de hipofunción tiroidea relativa y la mayor liberación de TSH haya hecho crecer el tiroides.

Las características de la respuesta, más fidedigna que la sola valoración de TSH basal, parece apoyar a los que habían encontrado los valores séricos basales de TSH normales (Jaquet y cols, 1971) en contra de los que la habían hallado elevada (Lemarchand-Beraud y cols, 1969) en estos sujetos.

E) Hipertiroidismo preclínico

Los datos referidos en la Fig.28 nos parecen expresivos de situaciones de hipertiroidismo preclínico. Todos ellos eran nódulos tiroideos calientes gammagraficamente, que inhibían parcialmente la función del resto de la glándula y todos eran clínicamente eutiroides. -- Estas situaciones han sido definidas por Demeester-Mirkinne y Ermans (1967), antes de la posibilidad de realizar valoración de la respuesta hipofisaria al TRH, como de "nódulos calientes eutiroides". Los datos clínicos y analíticos no permitían afirmar que existiera una situación de hipertiroidismo periférico, pero la inhibición funcional del resto del tiroides hacía sospechar, que en la situación funcional establecida, existía una inhibición de la liberación de TSH endógena, puesto que ese tejido tiroideo inhibido respondía a la estimulación con TSH exógena. Los datos aquí presentados creemos que pueden aclarar bastante la situación, si partimos del supuesto, demostrado por Bowers y cols (1967) experimentalmente, de que la acción inhibidora de la liberación de TSH con TRH y una dosis de hormonas tiroideas puede ser vencida aumentando las dosis de TRH administrado. Este hallazgo es aceptable para la interpretación aunque la situación no sea exactamente la misma, pues en nuestro caso la situación hormonal y funcional es crónica mientras que en el planteamiento de Bowers y cols (1967) se valora el efecto de una dosis aguda de hormonas tiroideas y luego veremos por nuestros datos que esto, probablemente, cambia el significado de los hechos.

A la vista de los resultados se puede aceptar - que, dentro de estas situaciones, existe una gradación - funcional expresada por una respuesta practicamente normal en A, inferior a la de los controles en C y no detectable en B.

Dado que en situación basal existía un cierto - freno a la liberación de TSH, manifestado por la inhibi- ción funcional del tejido extranodular, la existencia de respuesta en A y C cabe ser interpretada en el sentido - de que la administración de la dosis farmacológica de -- TRH, supuestamente superior a la fisiológica, ha conse-- guido romper ese freno a la liberación de TSH, lo que no se consiguió en B. Esta interpretación sería válida si - el planteamiento experimental hubiera sido similar al de los autores ya referidos, pero dado que en estos sujetos la situación funcional tiroidea es crónica, cabe la posi- bilidad, incluso probabilidad, como discutiremos a propó- sito de otros resultados de la presente tesis, de que las variaciones en la respuesta al TRH estén condicionadas o influidas también por variaciones en el pool de TSH hipo- fisarfa liberable con TRH.

Con estos datos también parece demostrarse que - el hipertiroidismo no es una situación de "todo o nada", sino que puede instaurarse progresivamente, cabiendo todas las gradaciones cuantitativas posibles, al menos por lo que respecta al hipertiroidismo por adenoma tóxico. - El test de TRH-TSH se manifiesta aquí como muy útil tam- bién para calibrar la función, permitiendo el diagnóstico

de hipertiroidismos preclínicos. A la vista también de los resultados obtenidos en A, cabe todavía aceptar, como un estadio más de la gradación hiperfuncionante, la existencia del concepto clínico y bioquímico de "Nódulo caliente eutiroides", aunque el número de estas situaciones se reducirá notablemente con la utilización del TRH, como ocurre en nuestros datos, pasando a incrementar el grupo de hipertiroidismos preclínicos, entidad que parece queda bien definida gracias a la utilización de la -- hormona hipotalámica. Dentro de este grupo quizás caben también los casos descritos por Lawton y cols (1971) -- Ormston y cols (1971 b) como de Enfermedad de Graves con eutiroidismo en los que no obtuvo respuesta de TSH con -- TRH.

Además de todo esto al comparar los datos de valores hormonales circulantes, PBI y la valoración radioinmunológica de T_3 y T_4 en plasma, las medidas más fidedignas que hoy son factibles de hormonas tiroideas circulantes, en relación con la respuesta al TRH, se observa que la situación más efectiva en cuanto a inhibición de respuesta de TSH es aquella en que ambas hormonas, T_3 y T_4 , están proporcionalmente elevadas (Sujeto B) mientras que en el sujeto C en que hay una elevación desproporcionada de T_3 , superior a la del sujeto B, la inhibición hipofisaria es menor. Todo ello sugiere que ambas hormonas tienen acción inhibidora sobre la liberación de TSH por el TRH y por tanto actividad funcional, pues parecen efectos sumados, quedando en entredicho la hipótesis de que sólo tiene efectividad funcional la T_3 y la T_4 sería una - - -

"prohormona". Datos para la discusión de este aspecto -- pueden ser el hallazgo por Snyder y Utiger (1972) de que pequeños aumentos de T_3 plasmática pueden inhibir la liberación de TSH por el TRH, aunque no ocurra un aumento de T_4 . En sentido contrario, es decir, a favor de la -- hipótesis que surge de nuestros datos, está el hecho de -- que aunque se haya demostrado por Cotton y cols (1971) -- de que para descender a la normalidad los valores de TSH plasmática en mixedematosos tratados sólo con T_4 , se necesitan valores plasmáticos de esta hormona muy por encima de los que se encuentran en normales, también se ha -- confirmado el mismo hecho para la T_3 por Wahner y cols -- (1971), en mixedematosos tratados sólo con esta hormona, en los que únicamente se consigue descender los niveles -- de TSH sérica a la normalidad, elevando al doble de los -- valores normales la T_3 total del suero. De todo ello parece deducirse que ambas hormonas serían efectivas en el sentido de aumentar la función tiroidea, valorada esta -- efectividad por el comportamiento de TSH basal en hipotiroideos o por la respuesta de TSH al TRH.

F) Hipertiroidismo clínico

De los 17 sujetos con diagnóstico clínico de hiperfunción tiroidea no se encontró respuesta detectable de TSH con TRH en ninguno de ellos.

Estos datos son totalmente coincidentes con los de otros autores como Hershman y Pittman (1971), Beckers

y cols (1971), Haigler y cols (1971), Ormston y cols - - (1971,b) y Gual y cols (1972).

Estos hallazgos confirmados dan al test de TRH-TSH la máxima validez en el diagnóstico del hipertiroidismo, en primer lugar por su fidelidad, pues ninguno respondió en cantidad valorable al TRH. En este sentido sólo se recoge un caso en la literatura (Hershman y Pittman, 1971) de hipertiroidismo con T_4 elevada en plasma en que con 1 mgr de TRH intravenoso se obtuvo respuesta de TSH.

En segundo lugar le da interés al test el hecho de que los valores basales de TSH de los normales son indiferenciables de los del hipertiroidismo, pues en ambos es inferior a $1 \mu\text{U/ml}$, límite de sensibilidad de los radioinmunoensayos más finos (Hall y cols, 1971); la existencia o no de respuesta al TRH permite separar perfectamente ambos grupos.

Por fin la respuesta al TRH evita la realización del test de supresión con T_3 que tiene los inconvenientes de necesitar la administración de la hormona durante diez días, ser peligroso y exigir la realización de una segunda curva de captación y la administración de una segunda dosis de Iodo radioactivo. Así lo creen también Ormston y cols (1971 b), Lawton y cols (1971) quienes han encontrado siempre coincidencia entre la no supresibilidad con T_3 y la ausencia de respuesta de TSH al TRH. Incluso, por los datos anteriormente descritos en esta tesis, dado que esta coincidencia no existe siempre,

parece ser mucho mas fidedigno el test de TRH.

G) Supresión de la respuesta de TSH con TRH y de la captación tiroidea por la administración de T_3 .

Experimentalmente se demostró (Bowers y cols, 1967; Averill, 1969) que la administración de hormonas tiroideas inhibían la respuesta de TSH con TRH. Lo mismo se confirmó en humanos (Ormston y cols, 1971 a; --- Shenkman y cols, 1972), y parece evidente tambien en nuestros datos (Fig. 30 y 31). Las cantidades de T_3 administradas, la via y el tiempo de su administración son muy variables de unos autores a otros. Nosotros hemos conseguido el efecto en todos los sujetos explorados despues de tomar 25 μg cada 8 horas durante siete dias por via oral. Al no tener datos sobre el contenido de TSH liberable en hipófisis no es posible decir si esta acción frenadora de la T_3 es sólo debida a su efecto sobre la liberación o tambien a disminución del pool de TSH liberable de la hipófisis.

El hecho de haber estudiado simultaneamente el comportamiento de la captación de radioiodo por el tiroides y haber observado la coincidencia en todos los casos de la supresión de la liberación de TSH por el TRH y de la captación tiroidea en bocios normofuncionantes, nos permite afirmar que la significación de un test de supresión de captación con T_3 positivo es paralela a la de la supresión del test de TRH-TSH,

en ausencia de lesión hipofisaria y de actuaciones terapéuticas previas sobre el tiroides, como ya justificamos anteriormente con nuestros datos. Igual coincidencia habían encontrado Lawton y cols (1971), Ormston y cols -- (1971 b), entre el test de supresión de la captación tiroidea con T_3 negativo y la ausencia de respuesta de TSH al TRH. Supuesta esta coincidencia, parece lógico deducirse que la realización de un test de TRH-TSH hace innecesaria la utilización del test de supresión con T_3 no sólo valorando la captación tiroidea sino incluso la respuesta de TSH con TRH. Únicamente seguirá siendo útil para precisar situaciones de autonomía tiroidea - con función baja, como vimos anteriormente.

Esta sustitución del test de supresión con T_3 por el de TRH-TSH reporta una serie de ventajas importantes que resumen Ormston y cols (1971 b): requiere - 60 minutos en lugar de 7 días, no necesita administración de hormonas tiroideas, que puede resultar peligroso en algunos pacientes, no precisa la colaboración - del paciente en la medicación y ahorra y evita la administración de un radioisótopo.

H) Valoración de la situación funcional tiroidea durante terapeutica sustitutiva con T_3 y T_4 por patología tiroidea primaria mediante la respuesta hipofisaria al TRH

Una situación especialmente difícil en patolo

gía tiroidea es el control de la función durante la terapeutica sustitutiva con hormonas tiroideas, sea T_4 y T_3 por separado, o mezcladas en distintas proporciones - - (Werner, 1971). Esta dificultad viene determinada por la distinta sensibilidad individual, la gran limitación de - los datos clínicos, ya comentada, y porque además tampoco son correlacionables ni válidos los valores obtenidos de la determinación directa de hormonas tiroideas en plasma, pues tanto en sustitución con T_4 (Cotton y cols, - - 1971) como con T_3 (Wahner y Gorman, 1971) son necesarios niveles séricos suprafisiológicos para lograr la situa- ción de eutiroidismo clínico.

Por todo ello y, dado el significado, ya discu- tido, del test de TRH-TSH, lo hemos utilizado con este - objetivo para controlar la situación funcional en suje- tos tratados con T_3 y T_4 considerados clínicamente euti- roideos.

La dosis utilizada de T_3 , 75 μ gr/día durante meses, está dentro de las cantidades consideradas hasta - - ahora como sustitutivas (50-100 μ gr/día según Werner, 1971). Con esta dosis de sustitución se puede observar (Fig.32) la variedad de situaciones funcionales: en el sujeto A - de hipotiroidismo preclínico y en el B de hipertiroidis- mo preclínico, según los conceptos que antes hemos defi- nido de estas situaciones. El sujeto C sería el que más se acercaría a la situación normofuncional. Notese que - la diferencia entre los sujetos estudiados es valorable - gracias al análisis de la respuesta al TRH, pues los va-

lores de TSH basal eran indetectables en los tres, - - lo que claramente habla también de las limitaciones de la valoración basal aislada de TSH, considerada como el mejor control de estas situaciones hasta ahora (Cotton y cols, 1971; Whaner y Gorman, 1971).

Estos datos son también claramente expresivos, por un lado de la distinta sensibilidad individual a una misma dosis de T_3 , y por otro de que la dosis de sustitución con T_3 , valorada con test de TRH-TSH, es de alrededor de $75 \mu\text{gr/día}$, algo inferior a la de $100 \mu\text{gr/día}$ que refieren Cotton y cols (1971).

Por lo que respecta al grupo de tratados con dosis sustitutivas de T_4 (Fig. 33) los resultados ofrecen también algunos datos dignos de comentario. La dosis utilizada es algo inferior a la recogida en la literatura - como óptima, así Werner (1971) refiere que es de $200-400 \mu\text{gr/día}$ y Cotton y cols (1971) de $200 \mu\text{gr/día}$. En nuestros pacientes se usaron dosis crónicas de $100 \mu\text{gr/día}$ y $150 \mu\text{gr/día}$ que fueron las que se consideraron suficientes - para el restablecimiento de una función tiroidea clínicamente normal, teniendo en cuenta que en varios de ellos - la edad nos obligaba a ser precavidos para evitar el riesgo de ^{sobre-}dosificación. Los valores de PBI eran similares a los de los normales en todos ellos, es decir relativamente bajos, pues está referido en la literatura (Ingbar y Woeber, 1969; Cotton y cols, 1971) que los valores de T_4 y PBI que equivalen funcionalmente a los de los controles son superiores y se sitúan entre 8 y $10 \mu\text{gr/100 ml}$. Los

datos obtenidos por nosotros con TRH-TSH parecen confirmar que la dosis de sustitución de T_4 es superior a 100 y 150 μ gr/día por vía oral y que los valores de PBI en esta situación deben ser superiores a los de normales, pues en todos nuestros sujetos, en esta situación, se encontraron respuestas de TSH mucho más elevadas que en los controles, incluso en casi todos con valor de TSH basal elevado, lo que evidencia lo insuficiente de la terapéutica establecida.

Es evidente, por todos los aspectos comentados que la valoración de la respuesta hipofisaria de TSH al TRH es de la máxima utilidad para precisar la situación funcional en sujetos sometidos a terapéuticas sustitutiva con T_3 y T_4 por hipotiroidismo primario, pues evidencia una mayor sensibilidad y fidelidad que cualquier otro dato clínico o bioquímico.

I) Valoración de la función tiroidea en pacientes contaminados por yoduro mediante la medida de la respuesta de TSH con TRH.

La contaminación por yoduro es una situación muy frecuente en la clínica debido a la utilización de exploraciones que aprovechan el elemento como medio de contraste y también por su frecuente utilización terapéutica. Por otra parte esta situación establece importantes limitaciones en la utilización de medios diagnósticos clínicos habituales, tales como el estudio fun--

cional tiroideo con radioiodo, pruebas de estimulación con TSH y supresión con T_3 y valoraciones más asequibles de hormonas circulantes como el PBI y Iodo - T_4 . Aunque en muchas de estas situaciones se puede llegar a precisar la situación funcional tiroidea con otros parámetros clínicos, en nuestros datos es importante re--saltar la coincidencia de los resultados obtenidos con TRH y el diagnóstico clínico definitivo que se estableció en estos pacientes, utilizando valoraciones hormonales especiales como T_4 y T_3 radioinmunológica, para poder afirmar esta coincidencia. Además de esto se añade el interés que presenta el test para precisar con detalle pequeñas variaciones subclínicas de la función tiroidea, como hemos comentado anteriormente.

VI - REPERCUSION FUNCIONAL DE LA INHIBICION DE LA DES- IODACION DE L- T_4 Y L- T_3 POR EL PTU MEDIDA POR LA LIBERACION DE TSH POR EL TRH EN HUMANOS

Aceptado que la medida de la respuesta hipofisaria de TSH con TRH, significa una valoración muy sensible de variaciones en la eficacia funcional de las hormonas tiroideas, parece claro que disponemos de un método para estudiar algunos aspectos de un tan debatido tema de la significación fisiológica de la T_4 y la T_3 . El hecho de haberse encontrado mejor correlación entre los niveles de T_3 y TSH en plasma (Larsen, 1972) y en hipófisis (Balfour, 1968) que entre T_4 y TSH, ha sugerido que la T_3 tendría la máxima efectividad funcional para la inhi

bición de la secreción de TSH por la hipófisis. Los antecedentes más inmediatos a nuestros resultados son los datos experimentales de Escobar del Rey y Morreale de Escobar (1967) quienes encontraron aumento de TSH plasmática, por bioensayo, al inhibir la desiodación de la T_4 por el PTU, y la confirmación posterior también en ratas por Escobar del Rey y cols (1972) de que, en esta misma situación experimental, aumenta la respuesta de TSH al TRH, -- confirmándose una menor efectividad funcional de la T_4 , -- pues encontraron disminución de T_3 en hipófisis pero no de T_4 . Nuestros datos en humanos, de los que no hay antecedentes en la literatura, son confirmatorios en el mismo sentido, es decir de una mayor respuesta de TSH, a una -- misma dosis de TRH, cuando se inhibe la desiodación de la T_4 y por tanto su paso a T_3 , significando una menor efectividad de la T_4 , en esta situación, medida por el freno a la liberación de TSH hipofisaria.

Supuesta la demostración anterior cabían varias explicaciones para esa hecho, pues no sólo se inhibe la -- formación de T_3 , sino que también se suprime la reacción de desiodación. Para dilucidar esta doble posibilidad es para lo que se realizó otro experimento con el mismo planteamiento pero con T_3 en lugar de T_4 . Si lo importante -- era la reacción de desiodación el efecto sería similar al que ocurría con T_4 , es decir una menor efectividad de la -- T_3 , después de administrar además PTU; pero si era la -- propia T_3 , se intensificaría su acción al inhibirse su -- transformación a otros productos catabólicos. Los datos parecen confirmar, como se ve en la Fig.37, que al ---

inhibirse la desiodación de T_3 aumenta su efectividad, - pues disminuye la liberación de TSH con TRH. Dado que no hay otros datos en la literatura en este sentido y que - sólo hemos realizado un experimento con este objetivo, - creemos deben considerarse los nuestros como prelimina-- res, aunque el conjunto de los obtenidos con T_3 y de los más confirmados con T_4 , parecen apuntar a que la T_3 tie- ne una mayor eficacia funcional que la T_4 , medida por es- te parámetro hipofisario. Mas discutible parece ser la - hipótesis, sugerida por algunos autores, de que la T_4 es una "prohormona" y que la hormona realmente efectiva es la T_3 .

La no interferencia en el experimento de otros factores producidos por los antitiroideos, distintos de la inhibición de la desiodación, que es específica del - PTU, se ha descartado, realizando el mismo experimento - en otro sujeto pero con Metil-mercapto-imidazol, que no tiene esta acción inhibidora sobre la desiodación de la T_4 . El hecho de que la respuesta sea similar en los dos test (Fig.36) parece confirmar los datos obtenidos con T_4 +PTU y T_3 +PTU y su interpretación.

VII - FALLO TRANSITORIO DE RESPUESTA AL TRH EN SUJETOS TIROTOXICOS TRATADOS CON NIVELES BAJOS DE T_4 y - T_3 Y EUTIROIDISMO CLINICO

Hasta la actualidad no hay recogida en la lite- ratura ninguna situación de hipotiroidismo primario, con

niveles de T_3 y T_4 descendidos en plasma, en la que no se encontrase elevación sérica de TSH basal supuesta la integridad del eje hipotálamo-hipófisis (Odell y cols, -- 1967; Hedley y cols, 1971) e hiperrespuesta al TRH (Gual y cols, 1972). Ello incluso después de haber estudiado la aparición de TSH basal y al estímulo con TRH después de diversas terapéuticas del hipertiroidismo. Así Odell y cols (1967) encuentran una elevación transitoria de TSH basal después de tiroidectomía parcial como terapéutica del hipertiroidismo; Beckers y cols (1972), en cambio, encuentran ausencia de respuesta de TSH con TRH en 10 pacientes con Enfermedad de Graves a los 6 ó más meses de tratamiento con antitiroideos o radioyodo, cuando ya clínicamente se les consideraba curados; en este caso encontraron en el grupo elevación significativa de los valores de T_3 a pesar de ser los de Iodo- T_4 normales, por lo que atribuyen, la falta de respuesta, a dicha elevación de T_3 . En el caso referido por Lawton y cols (1971) de un sujeto con Enfermedad de Graves, al que se había realizado tiroidectomía parcial tres meses antes, aunque clínicamente -- era eutiroides, presentaba unos valores de T_3 en el límite alto de la normalidad, y no se obtuvo respuesta de TSH con TRH. Los autores sospechan, aunque muy improbablemente, que la ausencia de respuesta se pueda deber a una supresión hipofisaria prolongada.

El hecho más en relación posible con nuestros datos es el referido por Ormston y cols (1971, a) quienes, en un sujeto no encontraron respuesta de TSH con TRH cinco días después de haber tomado durante una semana 120 --

μ gr diarios de T_3 ; aunque no refieren los niveles de T_3 y T_4 en plasma, apuntan la posibilidad de que la hormona -- produzca una inhibición duradera de la respuesta al TRH y señalan el interés de precisar la cronología de esta inhibición.

Otros aspectos de interés para la discusión de nuestros datos son los referidos en la introducción de Bakke y cols (1964) y Bakke y Lawrence (1959) quienes encontraron respectivamente disminución de TSH en hipófisis después de administrar T_3 durante seis a siete días o ausencia de TSH detectable con bioensayo en hipófisis de pacientes muertos en situación de hipertiroidismo mas crónico.

Este conjunto de datos parciales nos llevó a hacer nuestro planteamiento. Se trataba de estudiar la evolución a corto plazo de los niveles de hormonas tiroideas y de la respuesta de TSH con TRH en sujetos con niveles crónicamente elevados de hormonas tiroideas y en los que se suprimiera bruscamente su producción. Para ello ^{se}escogieron como idoneos los que tenían adenomas tóxicos con hiperfunción clínica antigua, en los que se realizaba tiroidectomía quirúrgica parcial del adenoma o bocios nodulares hiperfuncionantes a los que se realizaba tiroidectomía subtotal. No se utilizaron pacientes con Enfermedad de Graves por no ser partidarios de la cirugía como terapéutica habitual de esta enfermedad.

Nuestros datos confirman que después de eleva--

ción excesiva y sostenida de hormonas tiroideas, T_4 y T_3 , en que lógicamente no hay TSH basal detectable, ni respuesta al TRH, se pasa por una fase de niveles hormonales bajos o normales, también sin TSH basal medible y lo que es más valorable, sin respuesta al TRH. Es de notar que - en este momento están descendidos o normales tanto los niveles de T_4 como los de T_3 , a diferencia de los hallazgos de Beckers y cols (1972). La coincidencia de los datos en siete sujetos explorados parece dejar fuera de duda su valor.

Del máximo interés, también, es la comprobación de que, en la evolución espontánea de estos sujetos, aparece elevación de TSH basal e hiperrespuesta al TRH proporcional a la reducción de masa tiroidea funcionante y - de alguna forma también en relación con los niveles hormonales conseguidos. Ello puede interpretarse como que superada la primera fase, se recupera el equilibrio fisiológico del eje hipófisis-tiroides. Sin embargo durante el tiempo de niveles bajos de hormonas sin TSH el eje hipófisis tiroides no está en equilibrio fisiológico, en contra de los hallazgos de Adams y Kennedy (1965) quienes concluyeron que el eje hipófisis-tiroides durante las situaciones de hipertiroidismo es normal y está bajo control fisiológico, tanto durante la fase activa de la enfermedad, como durante la remisión después del tratamiento.

Los datos recogidos en la Fig.45 son un intento de agrupación de los datos con el doble fin de poder aproximarse a la duración de esta inhibición y de ana

lizar las características del comienzo de la respuesta. - Es evidente que en ningún caso se detecta elevación -- de TSH basal ni respuesta con TRH hasta 18 días después - de la extirpación del órgano de producción hormonal y que en algún caso persiste hasta el día 30, siendo evidente - en todos los sujetos estudiados a partir del día 60 de la tiroidectomía. Esta variabilidad individual es lógico interpretarla como determinada por el grado de inhibición - previa, su duración y también por posibles variaciones en el metabolismo periférico e hipofisario de las hormonas - tiroideas, pues en el caso en que persistía la falta de - respuesta a los 30 días existían todavía niveles de hormonas tiroideas dentro de la normalidad.

También parece deducirse del análisis comparado de las respuesta de TSH, que éstas, inicialmente, son desproporcionadas a la elevación evidente de TSH basal, pues en algunos casos, con valores basales elevados, las res--puestas son relativamente pobres, no superando a la de -- los controles. Más tardíamente en dos del grupo de 60-120 días, se observa que junto a la elevación basal de TSH -- existe ya hiperrespuesta con TRH. Sería por tanto, ésta, una fase, también transitoria, de desproporción entre los valores basales de TSH y la respuesta obtenida con TRH, - que habrá que tener en cuenta a la hora de interpretar - datos obtenidos con la hormona hipotalámica en hipertiroideos tratados.

La significación de todos estos hallazgos es difícil de establecer por no contar con datos básicos para

su interpretación como serían contenido de T_3 , T_4 y TSH - en hipófisis. No obstante, en ausencia de datos en la literatura que sugieran diferencias en la vida media de las hormonas tiroideas en hipófisis y en el resto de los tejidos periféricos, y apoyándonos en la relación bastante evidente entre los niveles de hormonas tiroideas en plasma y TSH basal (Larsen, 1972) y entre aquellas y la respuesta de TSH al TRH (Bowers y cols 1967) se puede sugerir que lo que ocurre, en situación de sobredosificación crónica de hormonas tiroideas, es una disminución o deprivación del pool de TSH liberable por la hipófisis, probablemente a través de la inhibición de su síntesis. Si tenemos en cuenta además los resultados obtenidos con la administración aguda de hormonas tiroideas en que disminuye el TSH plasmático pero aumenta en hipófisis, parece lógico pensar -- que las hormonas tiroideas como primera acción o inmediata, actuarían sobre la liberación de TSH, pero a la larga y como mecanismo de regulación crónica, inhibirían también su síntesis.

En apoyo de esta hipótesis estarían los datos -- referidos de Bakke y Lawrence (1959) y Bakke y cols -- (1964) de desaparición o disminución de TSH medible en -- las hipófisis de humanos sometidos a sobredosificación -- más o menos duradera de hormonas tiroideas.

De esta forma podría explicarse el tiempo de -- latencia en la aparición de TSH liberable, responsable -- de este fracaso transitorio en el mecanismo fisiológico de feed-back encontrado en nuestros datos.

Concordantes con la hipótesis planteada parecen también los hallazgos referentes al comportamiento hipofisario cuando se inicia la respuesta medible de TSH. El hecho de que se encuentren valores basales de TSH elevados y respuesta pobre con TRH, hace pensar que en este momento existe un freno muy débil hipofisario a la liberación espontánea de TSH y se suelta al plasma espontáneamente gran parte del pool liberable, explicando la disminución de este pool la pobreza de respuesta al TRH en ausencia del freno a la liberación que establecen las hormonas tiroideas. Además este comportamiento descartaría la hipótesis de que el fracaso transitorio del feed-back, entre hormonas circulantes e hipófisis, sea debido a una discordancia entre los niveles plasmáticos y los niveles hipofisarios de hormonas tiroideas

VIII - VALORACION DEL EFECTO DE ALGUNAS DROGAS SOBRE EL FUNCIONALISMO DEL EJE HIPOFISIS-TIROIDES MIDIENDO LA RESPUESTA DE TSH CON TRH.

La utilización del test de TRH-TSH parece tener también gran interés para precisar con finura posibles influencias sobre el funcionalismo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides determinadas por drogas, sean hormonales o no. Así en el breve plazo de tiempo que se viene utilizando el TRH sintético se ha estudiado ya la influencia de los corticoides, (Haigler y cols, 1970; -Ofsuki y cols, 1973), L-Dopa (Spaulding y cols, 1972), -bloqueantes y estimuladores adrenergicos (Woolf y cols

1972), Teofilina (Faglia y cols, 1972), Medroxiprogesterona (Schalch y cols, 1972), Hormona de crecimiento humana (Root y cols, 1973).

De nuestros datos, totalmente preliminares, en este sentido, no pretendemos sacar conclusiones definitivas sino sólo alguna sugerencia.

Así el Propanolol administrado en dosis de 40 mgr/día por vía oral y durante 30 días parece disminuir cuantitativamente la respuesta de TSH al TRH (Fig. 46) Esto difiere, aunque también el planteamiento experimental es distinto, de los hallazgos de Woolf y cols - - - (1972) quienes administrando el Propanolol en una sola dosis en perfusión intravenosa, no encontraron variaciones de la respuesta de TSH con TRH.

Se analizó también la posible influencia de la Metopirona, inhibidor de la 11- β -Hidroxilasa y bloqueante, por tanto, de la síntesis de Cortisol y Corticosterona. Después de administrar 3 gr/día durante dos días se obtuvo una respuesta (Fig. 47) que aunque cuantitativamente es algo inferior, no parece valorable la diferencia. La ausencia de datos en la literatura en este sentido no nos permite contrastar resultados. De mayor interés creemos en los resultados obtenidos con la administración de Clorpromazina (Fig. 48), fármaco que se ha utilizado por algunos autores con éxito en el tratamiento de la Acromegalia y para el que se ha invocado un mecanismo de acción hipotalámico.

En el paciente acromegálico tratado con esta droga nosotros no observamos variaciones significativas en la respuesta de TSH al TRH ni a los 30 ni a los 60 días de administrar 100 mgr diarios por boca. Tampoco se observó variación en la respuesta de TSH de un adenoma basófilo hiperproductos de ACTH a los 30 días de la misma dosis de Clorpromazina. Habrá que aceptar, por tanto, que si la Clorpromazina es efectiva en el tratamiento de la Acromegalia a través de la inhibición del GH-RH hipotalámico, como hipotéticamente se ha supuesto, esta acción sea muy selectiva sobre dicha hormona liberadora, pues por nuestros datos se puede excluir que tenga alguna influencia medible con este test sobre el funcionalismo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. A igual conclusión que nosotros llegaron Schalch y cols (1972) al no encontrar variaciones de respuesta al TRH en acromegálicos antes y después de tratamiento con Medroxiprogesterona, otro fármaco considerado como efectivo en el tratamiento de la acromegalia y por mecanismo similar.

IX - MEDIDA DE LA RESPUESTA DE TSH CON TRH EN PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFISARIA.

A) Definición y significación de la respuesta.

Se ha sostenido la hipótesis, argumentada con los datos antes referidos, de que la medida de la respuesta de TSH con TRH significa fundamentalmente una valoración fina de la situación funcional tiroidea. Se preci

saba que esta tesis es sostenible siempre que se suponga íntegro el eje hipotálamo-hipófisis. La interpretación en casos de lesión funcional de este eje es más compleja, porque pueden ocurrir variaciones en la respuesta, no sólo determinadas por la situación funcional tiroidea, sino también por alteraciones en el contenido o reserva de TSH hipofisaria o en su regulación fisiológica por el TRH hipotalámico. Pero es importante hacer notar que tampoco en patología hipotálamo-hipofisaria se puede interpretar el test de TRH-TSH como una medida exclusiva de reserva hipofisaria de TSH, como pretenden Hall y cols (1972), pues también aquí ésta respuesta estará matizada por la situación funcional tiroidea.

Otro aspecto de interés para interpretar los resultados obtenidos en estos sujetos, es aceptar que el TRH exógeno, que administramos en venas periféricas, llega a la hipófisis y estimula a esta por vía arterial sistémica, independientemente de la integridad del sistema vascular porta-hipofisario, vía natural de llegada del TRH endógeno. Ello hace posible explorar y valorar la respuesta de TSH incluso en aquellas situaciones en que pueda estar alterada esta conexión vascular ya sea por patología en esta región anatómica o por actuaciones terapéuticas en ella. Este hecho es de tal trascendencia, que gracias a él es posible separar las causas hipofisarias de las suprahipofisarias en las alteraciones tiroideas no primarias.

Por otra parte es también importante referir que

la rareza de esta patologia y la dificultad antes referida en la interpretación de los resultados, ha hecho que todavía no se hayan sentado conclusiones en este campo, -habiéndose limitado todos los autores a describir los resultados obtenidos. En este plano, fundamentalmente descriptivo, es donde pretendemos situar este grupo de datos nuestros.

B) Respuesta en adenomas hipofisarios no funcionantes y con eutiroidismo.

Se entiende por "no funcionantes" aquellos tumores hipofisarios que no hiperproducian ni clínica ni analíticamente ninguna hormona glandulotropa.

De los datos representados en la Fig.49 se deduce que el grupo de ellos en el que la función tiroidea - era normal tambien lo era la respuesta de TSH con TRH. - Estos resultados son concordantes con los obtenidos por Faglia y cols (1971), pero difieren discretamente de los referidos por Schalch y cols (1972), Hall y cols (1972) y Fleischer y cols (1972) quienes encuentran una mayor variedad de respuestas, siendo en algunos inferior a la de los controles. No obstante los grupos de sujetos estudiados por estos autores no son muy homogeneos ya que incluyen tratados y no tratados.

En cualquier caso parece deducirse que el crecimiento tumoral de uno o varios grupos celulares hipofisa

rios no siempre lleva implícito en si mismo la inhibición funcional del resto de los grupos celulares de la hipófisis, al menos por lo que respecta a las células secretoras de TSH.

C) Respuesta en adenomas hipofisarios no funcionantes y con hipotiroidismo no primario.

La coexistencia de adenoma hipofisario e hipotiroidismo es una situación bien conocida. La evidencia de una lesión de la hipófisis había llevado a pensar que la causa del hipotiroidismo radicaba en la propia glándula. También aquí el TRH ha contribuido grandemente a esclarecer la situación. Faglia y cols (1971) encontraron que de 4 hipotiroidismos no primarios, con adenoma de hipófisis no funcionante, 2 de ellos respondieron al TRH, lo que descartaba la causa hipofisaria del hipotiroidismo y sugería la etiología suprahipofisaria del fallo. Estos hallazgos no se confirmaron por Fleischer y cols (1972) quienes en cuatro sujetos con iguales condiciones patológicas no encontraron respuesta de TSH con TRH en ninguno de ellos. Sin embargo Hall y cols (1972) confirmaron los datos de Faglia y cols (1971) en adenomas hipofisarios sometidos a tratamiento local, en los que encontraron---respuestas con pico máximo retrasado, es decir, con patrón de respuesta común a todas las situaciones de hipotiroidismo de causa suprahipofisaria. Sugieren estos autores que ello ocurra por la disfunción hipotalámica o daño vascular del sistema porta-hipofisario que suponga la actuación terapéutica.

Nuestros datos de la Fig. 50 son también confirmatorios y coincidentes con los de Faglia y cols (1971) y Hall y cols (1972), en cuanto que descartan la causa hipofisaria del hipotiroidismo y además la respuesta con pico máximo retrasado y algo superior al de los controles, coincide con el patrón de respuesta de los hipotiroidismos de causa suprahipofisaria. Es de notar que estos dos pacientes no estaban ni habían estado sometidos a ninguna actuación terapéutica. Por otra parte uno de ellos presentaba signos de expansión suprasellar valorada por la compresión quiasmática y la neumoencefalografía, pero el otro en cambio presentaba crecimiento inferior, con hundimiento del suelo y sin signos neumoencefalográficos ni ópticos de expansión suprasellar. Ello parece sugerir que esta disfunción ocurre independientemente del tipo de crecimiento, y que el hecho común más probable sea el compromiso vascular del sistema porta-hipofisario, alterándose el conducto normal de llegada del TRH endógeno a la hipófisis. Recordemos que Hall y cols (1972) han sugerido esta misma hipótesis patogénica vascular en casos similares en los que había habido actuación terapéutica local.

Otro aspecto de interés a la vista de estos datos y de los obtenidos en adenomas hipofisarios no funcionantes sin hipotiroidismo, es que todos los adenomas hipofisarios no funcionantes explorados por nosotros, -- que fueron cinco en total, respondieron al estímulo con TRH. Hay que tener en cuenta para valorar esta conclusión en relación con los datos de la literatura, que en ningun-

no habia habido actuaciones terapeuticas locales previas. De los datos referidos por otros autores (Hall y cols - - 1972; Fleischer y cols, 1972) no se podia deducir esta -- conclusión por haber estudiado indistintamente tratados - y no tratados. Por ello, y según nuestros datos, se pue-- de concluir, que el crecimiento adenomatoso hipofisario, por si mismo, no determina necesariamente una inhibición funcional de las células productoras de TSH y que cuando se producen alteraciones funcionales del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides por estos adenomas, pueden ser de causa suprahipofisaria.

D) Respuesta en adenomas hipofisarios funcionantes: Acromegalia y Enfermedad de Cushing.

A diferencia de lo encontrado en todos los adenomas no funcionantes, en los dos explorados, uno con hiperproducción de GH y otro de ACTH, se encontró respuesta -- anormal de TSH (Fig. 51). En la Acromegalia fué más elevada y sostenida que en los controles y en la enfermedad de Cushing no se encontró respuesta detectable, , habiéndose confirmado en ambos con más de un test. Es de destacar -- que ambos sujetos tenian una función tiroidea normal.

Los datos obtenidos por otros autores en estos dos procesos patológicos son absolutamente variables Así en acromegálicos Hall y cols (1972) encuentran respuestas normales, elevadas o nulas; Schalch y cols (1972) respuestas similares a las de los controles; Irie y Tsushima -

(1972) significativamente disminuidas y Gual y cols -- (1972) aumentada en un caso y disminuida en otro. No -- se habia descrito en ningún caso la persistencia de -- los valores de TSH de la respuesta, como ocurre en el nuestro.

La misma variabilidad de datos se ha encontrado en la enfermedad de Cushing, pues se encontró respuesta normal en el paciente de Hershman y Pittman --- (1970) y en el de Haigler y cols (1971) y nula, como en nuestros datos, en el de Hall y cols (1972).

La escasez de datos y la gran variabilidad de ellos hacen difícil su interpretación. No obstante si se comparan con los resultados del grupo anterior parece - poderse insinuar que estas alteraciones en la respuesta no sean debidas al hecho anatómico mismo del crecimiento tumoral, sino a las alteraciones hormonales que determina la hiperproducción de dichas hormonas glandulotropas.

E) Respuesta en tumores de región hipotalámica con función tiroidea clínicamente normal.

Los datos obtenidos en este grupo de sujetos - delimitan dos tipos de respuestas claramente diferentes, a pesar de no existir diferencias clínicas de función tiroidea. Una de las respuestas, la obtenida en dos de - - ellos (P.F.G. y E.E.) (Fig. 52) es practicamente similar a la de los controles, tanto en su aspecto cuantitativo

como cualitativo. La otra (TSG y M.F.C.) es una respuesta más elevada y retrasada que en los controles. Este mismo patrón de respuesta se ha encontrado por otros autores - (Shenkman y cols, 1972; Hall y cols, 1972; Gual y cols, 1972) en algunos de los pacientes con patología hipotalámica; es de destacar que dentro de estos grupos algunos sujetos presentaban datos clínicos o bioquímicos de hipotiroidismo no primario. Al obtenerse respuesta de TSH -- con TRH se descartaba su causa hipofisaria por lo que se han denominado "hipotiroidismos terciarios" o suprahipofisarios. El hecho de que coincidan las características de la respuesta, alta y con pico máximo retrasado en los que presentan hipotiroidismo y en otros en que este no es evidente, como ocurre en nuestros dos sujetos, hace sospechar que también en estos hay alguna alteración en el funcionalismo hipotálamo-hipofisario, aunque sea de menor grado o de menor tiempo de duración, por lo que no se ha hecho manifiesta la hipofunción tiroidea. Podrían considerarse estos casos nuestros como formas de "hipotiroidismo terciario preclínico" parangonando el concepto de hipotiroidismo primario preclínico. Los escasísimos datos que se pueden obtener de la literatura, en este tipo de patología, en cuanto a la respuesta de TSH con TRH, parecen hacer razonable esta hipótesis.

La existencia de respuestas normales o algo descendidas en sujetos con patología de región hipotalámica, como en dos de nuestros sujetos, ha sido también confirmada por otros autores (Fleischer y cols, 1970; Hershman y Pittman, 1970; Chaussain y Job, 1972).

F) Respuesta en enanismos idiopáticos (GH-privos.

La utilización del TRH ha sido un factor de la máxima trascendencia para conocer la naturaleza de esta enfermedad. De siempre se la había considerado como de causa fundamentalmente hipofisaria, por fallo idiopático de producción de GH y a veces coexistiendo con defecto de otras hormonas glandulotropas, siendo en estos casos etiquetados de panhipopituitarismos.

Los hallazgos de Costom y cols (1971) resultaron chocantes, en relación con el concepto anterior, al demostrar que 8 de 9 enanismos idiopáticos con hipotiroidismo no primario presentaron respuesta de TSH con TRH, por lo que se descartaba la causa hipofisaria al menos del hipotiroidismo. Kaplan y cols (1972) añaden posteriormente 5 sujetos más con iguales resultados. También gracias a la utilización del TRH Martin y cols (1972) consiguen delimitar el concepto de Panhipopituitarismo idiopático de causa hipotalámica, del que describen dos casos

Nuestros datos de la Fig. 53 confirman los hallazgos de estos autores, al encontrar que uno de ellos, que presentaba hipotiroidismo no primario, tuvo respuesta de TSH, que además era algo más elevada y con pico máximo retrasado a los 60', datos todos ellos que, junto a la existencia de TSH basal no elevada, delimitan el concepto de hipotiroidismo terciario (Hall y cols, 1972; Costom y cols, 1971; Kaplan y cols, 1972) o de causa suprahipofisaria! En este mismo paciente al encontrar respuesta -

de GH con Arginina y no con hipoglucemia insulínica, y de cortisol con LVP junto a un test de Metopirona negativo, se pudo establecer el diagnóstico de Panhipotala mismo idiopático, confirmándose los hallazgos de Martin y cols (1972) y aportando con ello un caso más a los dos únicos descritos por estos autores con este diagnóstico. No se pudo hacer valoración de gonadotrofinas por estar en edad prepuberal.

A diferencia de la situación anterior en que el defecto de funcionalismo hipotálamo-hipofisario tenía una base o causa orgánica tumoral, en estos sujetos parece lógico pensar que se trate de un defecto congénito de la secreción de TRH o de las estructuras vasculares de conexión hipotálamo-hipófisis.

G) Respuesta en pacientes con pubertad precoz y displasia fibrosa (síndrome de Mc Cune-Albright).

La asociación relativamente frecuente de hipertiroidismo y síndrome de Mc Cune-Albright justifica el que se haya intentado precisar la respuesta de TSH con TRH en dos pacientes con esta rara patología. En la serie de Benedict (1962) en la que no se estudió TSH, 11 de 38 pacientes con este síndrome presentaban bocio y 7 de ellos hipertiroidismo.

Los datos obtenidos por nosotros en estas dos pacientes, que no presentaban alteraciones morfológicas

ni funcionales del tiroides, no son concluyentes, dada la discordancia de las respuestas encontradas. Aunque en una de ellas (M.M.M.) (Fig. 54) se obtuvo un pico de máxima respuesta más elevado y precoz que en los controles, no se confirmó en la otra paciente, y el hecho de que coexistiera con TSH basal normal y sin alteración funcional tiroidea, obliga a pensar que se trate de una variante de la normalidad.

La carencia de datos bibliográficos de estudios similares en otros pacientes con este síndrome nos impide comparar los resultados obtenidos por nosotros.

H) Respuesta en pacientes con amenorrea postparto.

Dentro de las múltiples causas de amenorrea duradera después del parto está el síndrome de Sheehan o hipopituitarismo por necrosis hipofisaria postparto --- (Sheehan y Summers, 1949; Daughaday, 1969). Para su diagnóstico el test de TRH ha sido una ayuda básica (Fleischer y cols, 1970; Karlberg y cols, 1971; Gual y cols, 1972), habiéndose encontrado por estos últimos autores un caso con diagnóstico bien sentado de este síndrome que respondió normalmente al TRH, siendo en cambio nula la respuesta en todos los demás casos explorados de esta enfermedad.

Las tres pacientes estudiadas por nosotros, por

presentar amenorrea postparto más de 6 meses después de finalizada la lactancia, tuvieron respuesta de TSH al estímulo con TRH, descartándose con ello el diagnóstico de panhipopituitarismo postparto (Fig.55). En las tres se completaron otras exploraciones que descartaron también este diagnóstico.

Parece evidente que el test de TRH es una ayuda extraordinaria para descartar el diagnóstico de síndrome de Sheehan al menos en su forma total. La trascendencia de estos datos es considerable, si tenemos en cuenta la relativa frecuencia de amenorreas duraderas después del parto y la complejidad exploratoria que supone la confirmación o exclusión del diagnóstico de síndrome de Sheehan. Una respuesta positiva con TRH permite excluirlo rápidamente, a pesar del hallazgo referido por Gual y cols (1972).

I) Respuesta de TSH con TRH como control de eficacia de la hipofisectomía.

La hipofisectomía quirúrgica es una de las muchas técnicas utilizadas para la terapéutica de los adenomas de hipófisis funcionantes o no (Daughaday, 1969). Si se tiene en cuenta que esta terapéutica lleva implícita la sección del tallo hipofisario se comprenderá que no serán útiles para control de su eficacia, aquellos test cuya respuesta necesite la integridad de la conexión hipotálamo-hipofisaria, como el de la hipoglucemia insulínica.

Dado que el TRH estimula a la hipófisis independientemente de la normalidad anatómica del tallo hipofisario, pues puede llegar a ella por vía arterial sistémica, se comprende que el test de TRH sea un medio adecuado para el control de eficacia de actuaciones terapéuticas sobre la hipófisis. Este hecho es de la máxima importancia porque el conocimiento exacto de la eficacia de una actuación permite establecer la conveniencia o no de otras terapéuticas.

Así en los dos pacientes estudiados por nosotros se demostraba que con la hipofisectomía transcranial realizada no se había extirpado todo el tejido hipofisario, puesto que existía respuesta de TSH valorable, aunque menor que antes de la cirugía (Fig. 56). La valoración de estos datos permitió sentar, con conocimiento pleno de causa, la indicación de cobaltoterapia después de la cirugía.

Este test creemos nos permitirá también establecer una valoración comparativa de eficacia de los distintos medios terapéuticos hipofisarios, tema éste de la máxima actualidad e interés. En éste sentido son muy interesantes los datos referidos por Hall y cols (1972) quienes confirman que la eficacia de la terapéutica quirúrgica o de la radioterapia hipofisaria determina una desaparición de la respuesta TSH con TRH y resalta la enorme sensibilidad del test de TRH para esta valoración.

J) Concepto y definición de hipotiroidismo terciario.

Chaussain y Job (1972) afirman que una de las aplicaciones clínicas más interesantes del test de TRH - es la de precisar el origen hipotalámico o hipofisario de los hipotiroidismos no primarios.

Desde los trabajos de Costom y cols (1971), -- Pittman y cols (1971), Faglia y cols (1971), Shenkman y cols (1972), Kaplan y cols (1972), Martin y cols (1972), Gual y cols (1972) y Hall y cols (1972) se ha ido repitiendo el hallazgo de sujetos con hipotiroidismo no primario en los que con TRH se encontraba respuesta de TSH. Caracterizaban a estos pacientes la coexistencia de TSH basal normal al igual que los hipotiroidismos secundarios, pero que presentaban una respuesta algo más elevada y -- con pico de máxima respuesta más retrasado que los con-- troles. Estas situaciones se han encontrado tanto en sujetos con patología orgánica hipotalámica o hipofisaria como en procesos funcionales idiopáticos. En todos los - casos se han interpretado como de fallo de la normal regulación hipofisaria por el TRH hipotalámico. Precisan-- do un poco más y a título de hipótesis parecen sugerir-- se tres posibilidades fundamentales como mecanismo ínti-- mo: por un lado aquellos pacientes con defecto funcional o idiopático en los que aparece como probable un defecto en la secreción de TRH (Gual y cols, 1972). Por otro - - aquellos procesos generalmente tumorales, o actuaciones terapéuticas, de localización en región hipotalámica, en

los que probablemente exista una disfunción hipotalámica con fallo consiguiente de la secreción de TRH o también un daño vascular del sistema porta-hipofisario que impide la conducción hasta la hipófisis del TRH (Hall y cols 1972)! La tercera posibilidad sería la que ocurriría en los casos de tumores hipofisarios sin crecimiento supra-sellar (Faglia y cols, 1971) en los que el mecanismo más razonable sería el bloqueo vascular de la conexión hipotálamo-hipófisis por estrangulamiento a nivel del diafragma sellar, con imposibilidad de llegada del TRH segregado a la hipófisis.

Nosotros hemos podido confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo terciario en tres sujetos ya referidos (Fig. 57). Uno de ellos en que además coexistían otros fallos hormonales, también de causa suprahipofisaria idiopática, en el que habría que aceptar el primer mecanismo de fallo de la secreción de TRH. Los otros dos eran adenomas hipofisarios no funcionantes, en los que, al menos en uno de ellos, que no presentaba crecimiento supra-sellar, habría que atribuirlo a una causa vascular. No se han incluido los dos sujetos con tumores de región hipotalámica y con características en la respuesta de TSH similares a las de este grupo, por no ser evidentes los datos clínicos y bioquímicos de hipotiroidismo. A pesar de todo y apoyándonos en los datos de Hall y cols (1972) nos atreviamos a sugerir que se tratase de hipotiroidismos terciarios preclínicos, concepto, que, por ser absolutamente nuevo en la literatura, dejamos únicamente como sugerencia, pendiente de confirmación.

Difíciles de explicar, con los pocos datos utilizables hasta la actualidad de esta patología, son las características de respuesta con pico máximo más retrasado y cuantitativamente mayor que los controles, aspecto este último que no había sido confirmado hasta nuestros datos (Fig. 58).

X - EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADMINISTRACION DE TRH INTRA VENOSO.

Ya desde los primeros ensayos con TRH sintético se han venido recogiendo de forma constante los mismos efectos secundarios. Anderson y cols (1971) son los autores que han vigilado más ampliamente este aspecto en 79 sujetos controles explorados. La conclusión importante - que deducen es que aunque se recogen sensación nauseosa, de flush y deseo de micción con relativa frecuencia, --- estos síntomas son de mínima intensidad y duración. Nuestra experiencia en los 33 controles y en los problemas - es similar, no habiéndose producido ningún efecto secundario valorable por su importancia o duración. Puede considerarse por tanto el test como absolutamente inocuo. - No se ha encontrado ninguna relación entre la intensidad de la respuesta de TSH y la aparición de estos efectos y la diferencia en la observación de su frecuencia entre - controles y problemas es atribuible a que el grupo control lo constituía personal sanitario con mayor capacidad de observación.

R E S U M E N Y C O N C L U S I O N E S

- 1 .- El TRH exógeno estimula a la hipófisis llegando a ella por vía arterial sistémica, por lo que es de la máxima utilidad para estudiar la situación funcional hipofisaria cuando existen alteraciones de la conexión vascular hipotálamo hipofisaria por patología local, actuaciones terapéuticas, traumatismos, etc.

- 2 .- La medida de la respuesta de TSH con TRH, supuesta la integridad hipotálamo-hipofisaria, es un test de valoración funcional tiroidea de extraordinaria sensibilidad. Menos aceptable parece su interpretación como un test de reserva hipofisaria de TSH.

- 3 .- Las condiciones standard del test que surgen como óptimas de nuestros datos son: 200 μ gr en administración rápida intravenosa, y valoración de TSH a los tiempos 0, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

- 4 .- El test de TRH-TSH es de la máxima fiabilidad, pues no hubo falsos negativos en el grupo control, y además de gran reproductibilidad. No tiene utilidad, según la técnica por nosotros empleada, la medida de hormonas tiroideas circulantes como valoración indirecta de respuesta de TSH.

- 5 .- Se confirma una influencia del sexo en la respuesta de TSH con TRH, pues es significativamente mayor en las mujeres, sin que se acompañe de diferencias en los niveles de hormonas tiroideas, medidas por el PBI, ni de LH en plasma. Aunque la dosis/Kg de TRH administrada es mayor en las mujeres sin embargo no se ha encontrado relación dosis-respuesta calculándola por separado en cada uno de los grupos control.
- 6 .- También influye la fase del ciclo menstrual en la respuesta, siendo significativamente mayor en el grupo de mujeres exploradas durante los días 7-9 del ciclo menstrual. Se ha descartado que existan diferencias, dentro de estos dos grupos, en el PBI, dosis de TRH/Kg y niveles de LH plasmática.
- 7 .- No se ha encontrado respuesta de LH después de la administración de TRH en el grupo control, confirmando en este sentido su selectividad y afianzándose algunos datos contradictorios de la literatura.

- 8 .- La respuesta encontrada en hipotiroideos primarios - parece confirmar que el test mide de forma fidedigna la situación funcional tiroidea, pues cuantitativa--mente, en valores absolutos, la respuesta de los hipotiroides es significativamente mayor. Tambien la --respuesta es algo más sostenida. Además y, por comparación con los datos referidos por otros autores en controles, se sugiere en nuestros datos que la hipófisis de los hipotiroideos mantiene una semejanza --funcional con la de los eutiroideos aunque a otro --nivel cuantitativo.

- 9 .- El test de TRH-TSH permite introducir y sostener en - la clínica, según nuestros datos, el concepto de ---- "Hipotiroidismo preclínico" que lo definirían la existencia de niveles hormonales y datos clínicos norma--les pero existiendo TSH basal algo elevada o normal y siempre hiperrespuesta al estímulo con TRH.

- 10 .- La medida de la respuesta de TSH con TRH es el mejor parámetro de valoración de situación funcional en la la enfermedad de Graves tratada con I^{131} . Se ha podido demostrar, por primera vez, con el test, que en estas situaciones puede persistir la autonomía tiroidea, valorada por la supresión de T_3 , aún cuando existen ya datos de hipofunción tiroidea valorando TSH y

su respuesta al TRH. Se confirma también que en la enfermedad de Graves, después del tratamiento, existe un funcionalismo hipofisario normal, pero puede persistir desconexión funcional del eje hipófisis-tiroides.

- 11 .- La respuesta de TSH obtenida en los bocios normofuncionantes es similar, tanto cualitativa como cuantitativamente a la de los controles.
- 12 .- De los datos obtenidos estudiando la respuesta con TRH en nódulos calientes con eutiroidismo clínico, se puede deducir una gradación funcional tiroidea en la que cabe el concepto de "hipertiroidismo pre clínico" al que definen la existencia de una anulación de la respuesta de TSH con TRH junto a datos clínicos de normofunción tiroidea.
- 13 .- Ninguno de los 17 sujetos con hipertiroidismo clínico tuvo respuesta detectable al TSH con TRH; ello confirma la fidelidad del test. Este también representa un gran avance sobre la sola determinación basal de TSH y una ventaja absoluta sobre la utilización del test de supresión con T_3 para el diagnóstico de situaciones hiperfuncionantes.

- 14 .- Las hormonas tiroideas (T_3) inhiben el efecto liberador de TSH que produce el TRH. Según nuestros datos se ha conseguido este efecto en todos los sujetos administrando 75 μ gr/día de T_3 durante 7 días - por via oral. Esta inhibición coincide con la positividad del test de supresión de la captación tiroiidea en bocios normofuncionantes. Por tanto tambien en estas situaciones el test de TRH-TSH sustituye ~~con~~ ventajas al de supresión de la captación por T_3 .

- 15 .- La valoración de la situación funcional tiroidea, - mediante el test de TRH-TSH, en sujetos sometidos - a terapeutica de sustitución con T_3 y T_4 , evidencia una mayor sensibilidad y fidelidad que cualquier -- otro dato clínico o bioquímico, incluida la sola -- determinación basal de TSH.

- 16 .- La contaminación por Ioduro, procedente de sustancias de contraste radiológico o de medicamentos, es una situación frecuente en clínica tiroidea, que - dificulta el diagnóstico funcional con los medios - habituales. La coincidencia total entre las características de la respuesta de TSH con TRH y el diag--nóstico definitivo al que se llegó, usando otras valoraciones especiales, confirman la máxima utilidad y rapidez del test de TRH-TSH en el estudio de esta situaciones.

- 17 .- La disponibilidad del TRH nos ha permitido realizar un planteamiento experimental muy sensible para -- aportar datos a la discusión del interesante tema de la distinta efectividad de la T_4 y la T_3 . El -- hecho de haber encontrado una respuesta de TSH sig_nificativamente mayor, cuando se inhibe la desiodación de T_4 con PTU, significa que disminuye su efectividad funcional, medida por el freno que ofrece a la liberación del TSH hipofisaria, al inhibirse su paso a T_3 u otros productos de desiodación. La - confirmación, por otra lado, de que la efectividad funcional de la T_3 aumentan al inhibirse su desiodación por el PTU parece demostrar que es en la T_3 -- donde radica la máxima efectividad funcional, des-- cartándose como factor responsable la propia reacción de desiodación. Se demuestra, por tanto, que disminuye la capacidad funcional de la T_4 cuando se inhibe su paso a T_3 .
- 18 .- Valorando la respuesta de TSH con TRH en sujetos con hipertiroidismo crónico, a los que se realizaba tratamiento quirúrgico y con ello una supresión hormonal aguda, se ha podido encontrar una situación transitoria, la única descrita de hipotiroidismo primario con niveles bajos o normales. no sólo de T_4 , sino también de T_3 , en la que no había elevación de - TSH basal en plasma y sobre todo, en la que tampoco se obtuvo respuesta con TRH. Significa esta situa- -

ción un fallo transitorio, con un tiempo de latencia superior a los 18 días, del servomecanismo de regulación fisiológica del eje hipofisis-tiroides. Valorando estos datos y la falta de relación entre la respuesta con TRH y los valores basales de TSH al iniciarse su secreción, se puede sugerir, que lo que ocurre en el hipertiroidismo crónico, es una disminución o desaparición del pool de TSH hipofisaria liberable, probablemente a través de la inhibición de la síntesis de TSH por las hormonas tiroideas crónicamente en exceso.

- 19 .- Valorando con el test de TRH-TSH la posible influencia de algunas drogas sobre el funcionalismo del eje hipotalamo-hipófisis-tiroides se ha encontrado que el Propanolol en administración duradera disminuye la respuesta de TSH con TRH. No producen, en cambio, variaciones, la administración de 3 gr/día, durante dos días de Metopirona, ni la de 100 mgr/día, durante 30 ó 60 días, de Clorpromazina.

- 20 .- Puesto que se ha encontrado que todos los adenomas hipofisarios no funcionantes y con función tiroidea normal, presentaron respuesta también normal de TSH con TRH, se puede concluir que el crecimiento tumoral de uno o varios grupos celulares

hipofisarios, no siempre determina la inhibición funcional del resto de los grupos celulares al me nos por lo que respecta a las células secretoras de TSH.

- 21 .- La utilización del TRH ha esclarecido bastante so bre la causa del hipotiroidismo, no primario, en los adenomas no funcionantes de hipófisis. Dado - que se encontró respuesta de TSH en los casos es- tudiados, se confirma la conclusión anterior y - además parece evidente que la causa de este hipo- tiroidismo es suprahipofisaria. Valorando, además, que esta situación se ha encontrado en adeno- mas que no presentaban crecimiento hacia la región hipotalámica es lógico aceptar ^{que} la estructura más probablemente afectada sea la conexión vascular - porta-hipofisaria, alterándose el conducto normal del TRH endógeno a la hipófisis.
- 22 .- Si se comparan las respuestas obtenidas en los - adenomas hipofisarios no funcionantes con la hi- perrespuesta obtenida en un adenoma hipersecretor de GH y la respuesta abolida hallada en uno hiper- secretor de ACTH se puede inferir que estas alte- raciones en la respuesta de adenomas hipersecreto- res no sean debidas al hecho anatómico mismo del crecimiento tumoral, sino a las alteraciones hor-

monales que determinan la sobreproducción de dichas hormonas glandulotropas.

- 23 .- En dos de los pacientes con patología de región-hipotalámica se obtuvo una respuesta de TSH normal tras TRH. En otros dos, en cambio, la respuesta fué mas alta y sostenida. La semejanza de esta respuesta con la descrita en las situaciones de hipotiroidismo de causa suprahipofisaria, sugieren, que a pesar de presentar una función tiroidea normal, se trate de formas "preclínicas" de hipotiroidismo terciario, parangonando el concepto de "hipotiroidismo preclínico primario".
- 24 .- De los datos obtenidos en sujetos con enanismos idiopáticos, se puede concluir que, lo mismo que el hipotiroidismo leve, no primario, coexistente, sean debidos en algún caso a un defecto idiopático de localización suprahipofisaria. Gracias al TRH se ha podido confirmar, en un paciente nuestro, la causa suprahipofisaria de su panhipopituitarismo idiopático.

- 25 .- El test de TRH-TSH puede ser un apoyo importante - para precisar la causa de la alta incidencia de -- hipertiroidismo en sujetos con pubertad precoz y - displasia fibrosa. De las dos pacientes estudiadas aquí, en una se obtuvo una respuesta muy superior a la de los controles y en otra en el límite inferior. La discordancia de estas dos respuestas y la ausencia de otros datos en la literatura nos impiden sacar conclusiones definitivas.
- 26 .- Utilizando el test de TRH-TSH se puede descartar - de forma segura y rápida si la causa de una amenorrea post-parto es debida a un síndrome de Sheehan, al menos en su forma de necrosis hipofisaria total. Así ocurrió en las tres pacientes referidas en --- este trabajo.
- 27 .- La forma más sensible de valorar la eficacia de la hipofisectomía terapéutica es la medida de la respuesta de TSH con TRH exógeno. Ello puede concluirse tanto de nuestros datos, como de otros recogidos en la literatura.
- 28 .- La existencia de respuesta hipofisaria de TSH con TRH en sujetos con hipotiroidismo no primario y - TSH basal baja, ha permitido definir perfectamente

el concepto de "hipotiroidismo terciario" o, como nosotros preferimos, "hipotiroidismo suprahipofisario". La respuesta en estos sujetos, además de presentar un pico máximo retrasado, es -- cuantitativamente mayor que ^{en} el grupo control.

- 29 .- De todos los datos manejados, en el presente trabajo, de hipotiroidismo suprahipofisario se puede concluir que puede tener tres causas fundamentales: a) defecto idiopático de la síntesis de TRH o de las estructuras de conexión hipotálamo-hipofisaria; b) alteración funcional hipotalámica por crecimientos anatómicos de esta localización y c) daño o estrangulamiento vascular del sistema porta-hipofisario, por crecimientos tumorales hipofisarios.
- 30 .- Los efectos secundarios que determina la administración intravenosa de TRH son mínimos de intensidad y duración. El test puede ser considerado como absolutamente inocuo, tanto si se realiza una sola vez, como si se repite varias veces en un mismo sujeto. No se ha encontrado ninguna relación entre la aparición de estos mínimos efectos y la situación funcional tiroidea, intensidad de la respuesta de TSH, reiteración del test ni ningún otro aspecto.

B I B L I O G R A F I A

- Adams, D.D., (1958) J. Clin. Endocrinol. Metab, 18: 699.
- Adams, D.D., T.H. Kennedy, H.D. Purves and N.E. Sirett, (1962) Endocrinology, 70: 801
- Adams D.D., and T.H. Kennedy, (1965), J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 571.
- Adams, L. and F. Maloof, (1970) J. Clin. Invest. 49: 1 a.
- Allen, B.M., (1920) Science (N.S.) 52: 274.
- Anderson, M.S., C.Y. Bowers, A.J. Kastin, D.S. Schalch, A.V. Schally, P.J. Snyder, R. Utiger, J.F., Wilber and A.J., Wise, (1971) New Engl. J. Med. 285: 1279.
- Aron, M., C. van Cavlaert. and J. Stahl, (1931) C.R. -- Soc. Biol. (Paris), 107: 64.
- Averill, R.L.W., (1969), Endocrinology, 85: 67.
- Bakke, J.L., and N., Lawrence, (1959), J. Clin. Endocr. Metab, 19: 35.
- Bakke, J., N. Lawrence and S. Roy, (1962) J. Clin. Endocr. Metab, 22: 352.
- Bakke, J.L., H. Kammer and N. Lawrence, (1964) J. Clin. Endocr. Metab. 24: 281.
- Bakke, J.L., H. Kammer and N. Lawrence, (1964) J. Clin. Endocrinol. Metab. 24: 281.

- Balfour, W.E., (1968) J. Physiol. 200: 48.
- Bates, R.W. and P.G., Condliffe in the Pituitary Gland, G.W., Harris and B.T., Donovan Eds., (1966), Berkeley, California, University of California Press, Vol. 1, pag. 374.
- Bassiri, R., and R.D. Utiger (1972), Endocrinology, 90: 722.
- Bassiri, R. and R.D. Utiger, (1972), Endocrinology, 91: 657.
- Beckers C., B. de Crombrughe and M. de Visscher, --- (1962), Ann. Endocr. (Paris), 23: 238.
- Beckers, C., and C. Cornette, (1969), Ann. Endocrinol. 30: 291.
- Beckers, C., J. Machiels, C. Soyez and C. Cornette, -- (1971), Horm. Met. Res. 3: 34.
- Beckers, C., A. Maskens and C. Cornette, (1971) Ann. - Endocrinol. 32: 214.
- Beckers, C., C. Cornette and M. Thalasso, (1972) Ann. Endocrinol. 33: 642.
- Benedict, P.H., (1962) Metabolism. 11: 30.
- Benotti, J., and N. Benotti (1963) N. Clin. Chem. 9:408
- Benua, R.S., and M.B. Lipsett, (1959) J. Clin. Endocrinol. Metab. 19: 19.

- Bogdahove, E.M., and E.V. Crabill, (1961) *Endocrinology*, 69: 581.
- Bøler, J., F. Enzmann, K. Folkers, C.Y. Bowers and A.V. Schally, (1969) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 37: 705.
- Bowers, C.Y., T.W. Redding, and A.V. Schally, (1965) *Endocrinology*, 77: 609.
- Bowers, C.Y., A.V. Schally, G.A. Reynolds and W.D. Hawley, (1967) *Endocrinology*, 81: 741.
- Bowers, C.Y., and K.L. Lee, (1967) *Abstr. Program 49th Endocrine Soc. Meeting* p. 89.
- Bowers, C.Y., A.V. Schally, W.D. Hawley, C. Gual - and A. Parlow, (1968) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 28: 978.
- Bowers, C.Y., A.V. Schally, F. Enzmann, J. Bøler - and F. Folkers, (1970) *Endocrinology*. 86: 1143.
- Bowers, C.Y., A.V. Schally, A. Kastin, A. Arimura, D.S. Schalch, C. Gual, E. Castañeda and K. Folkers (1971). *J. Med. Chem.* 14: 477.
- Bowers, C.Y., H.G. Friesen, P. Hwang, H. J. Guyda - and K. Folkers, (1971) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 45: 1033.
- Boyd, A.A., H.E. Lebovitz and J.M. Feldman, (1971) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 829.

- Braverman, L.E. and S.H. Ingbar, (1963) J. Clin. - Invest. 42: 1216.
- Costom, B.H., M.M. Grumbach, and S.L. Kaplan, (1971) J. Clin. Invest. 50: 2219.
- Cotton, G.E., C.A. Gorman and W.E. Mayberry, (1971) New. Engl. J. Med. 285: 529.
- Cuttedlod, S., T. Lemarchand-Beraud, C. Perret, P. Magnenat and A. Vanotti, (1971). IV th. Meeting of the European Thyroid Association, Berna, Abstr. pag. 3.
- Chaussain, J.L. and J.C. Job, (1972) Ann Endocrinol. 33: 557.
- D'Angelo, S.A., (1958) J. Endocr. 17: 286.
- Daughaday, W.H., (1969) En tratado de Endocrinologia. R.H. Williams Ed. Salvat Editores S.A. Barcelona, 3^a Ed. p. 57.
- Demeester-Mirkine, N. and A.M. Ermans, (1967) In - Thyrotoxicosis (W.J. Irvine, Ed.) E.&S. Livingstone Ltd. Edimburgh and London p. 68.
- Eckert, H., M. Green, R. Kilpatrick and G.M. Wilson (1961) Clin. Sci. 20: 87.
- Emerson, CH.H. and R.D. Utiger, (1972) New Engl. J. Med. 287: 329.
- Escobar del Rey, F. and G. Morreale de Escobar, (1967) Recc. Progr. Horm. Res. 23: 87.

- Escobar del Rey, F., M.D. Garcia, G. Morreale de -
Escobar and J. Bernal, (1972) *Isr. J. Med.* 8: 37.
- Faglia, G., P.B. Peccoz, B. Ambrosi, C. Ferrari and
V. Neri, (1971) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 999.
- Faglia, G., B. Ambrosi, P. Beck-Peccoz, P. Travaglini
and C. Ferrari, (1972) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -
34: 906.
- Farmer, T.A., T.C. Smitherman, R.J. Beschi and J.A.
Pittman, (1969) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 781.
- Fleischer, N., R. Burgus, W. Vale, T. Dunn and R. -
Guillemin, (1970) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:109.
- Fleischer, N., M. lorente, J. Kirkland, R. Kirland,
G. Clayton and M. Calderon, (1972) *J. Clin. Endocri-
nol. Metab.* 34: 617.
- Fleischer, N., M. Lorente, J. Kirkland, R. Kirkland,
G. Clayton and M. Calderon, (1972) *J. Clin. Endocri-
nol. Metab.* 34: 617.
- Florsheim, W.H., D.T. Imagawa and M.A. Greer, (1957)
Proc. Soc. Fxp. Biol. Med. 95: 664.
- Furth, J., (1955) *Rec. Progr. Horm. Res.* 11: 221.
- Garcia, M.D. y O. Gutierrez (en prensa).
- Gonzalez-Barcena, D., A.J. Kastin, D.S. Schalch, M.
Torres Zamora, E. Perez Pasten, A. Kato and A.V. --
Schally, (1973) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 117.

- Green, J.D. and G.W. Harris, (1947) J. Endocrinol. 5: 136.
- Greenwood, F.C. and W.M. Hunter, (1963) Biochem. J. 89: 114.
- Greer, M.A., (1957) Rec. Progr. Horm. Res. 13: 67.
- Gual, C., A.J. Kastin, A.V. Schally, (1972) Rec. Progr. Horm. Res. 28: 173.
- Guillemin, R., E. Yamazaki, D. Gard, M. Jutisz and E. Sakiz, (1963) Endocrinology, 73: 564.
- Guillemin, R. (1967) Ann. Rev. Physiol. 29: 313.
- Guillemin, R. (1971) Proc. Int. Un. Phys. Sc. 8:257.
- Haigler, E.D..Jr., J.A. Pittman, J.M. Hershman and CH.M. Baugh, (1971) J. Clin. Endocrinol. Metab. -- 33: 573.
- Halmi, N.S. and B.N. Spirtos, (1955) Endocrinology 56: 157.
- Halmi. N.S. and R.G. Stuelke, (1956) Metabolism. - 5: 646.
- Hall, R., B.J. Ormston, G.M. Besser, R.J. Cryer -- and M. McKendrick, (1972) Lancet 1: 759.
- Hall, R., G.M. Besser, B.J. Ormston, R.J. Cryer - an M. McKendrick, (1972) Lancet. 1: 759.
- Hamilton, C.R., L.C. Adams and F. Maloof, (1970) New Engl. J. Med. 283: 1077.

- Harris, G.W., (1955) In Neural Control of the Pituitary Gland. Arnold. London.
- Harrison, T.S., (1961) Endocrinology 68: 466.
- Hedley, A.J., R. Hall, J. Amos, W. Michie and J. Crooks, (1971) Lancet. 1: 455.
- Hershman, J.M., and J.A. Pittman, (1970) J. Clin. Endocrinol. Metab. 31: 457.
- Hershman, J.M., and J.A. Pittman, (1971) Ann. Int. Med. 74: 481.
- Hoskins, R.G., (1949) J. Clin. Endocr. Metab. 9: 1429.
- Ingbar, S.H., and K.A. Woeber (1969) En tratado de Endocrinologia. R.H. Williams Ed. Salvat Editores S.A. Barcelona, 3^a Ed. p. 255.
- Ingbar, S.H., (1972) Mayo Clinic. Proc. 47: 814.
- Irie, M. and T. Tsushima, (1972) J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 97.
- Jacobs, L.S., P.J. Snyder, J.F. Wilber, R.D. Utiger and W.H. Daughaday; (1971) J. Clin. Endocrinol. Metab. 33: 996.
- Jailer, J.W. and D.A. Holub, (1960) Am.J. Med. 28:497.
- Jaquet, P., P. Franchimont, J.P. Rinaldi, J.M. Sainty, J.L. Codaccioni and J. Vague, (1971) Ann. Endocrinol. 32: 945.
- Jensen, S.E. and J. Weeke, (1972) Isr. J. Med. Sci 8: 48 Abstr.

- Karlberg, B., S. Alquist and S. Werner, (1971 a) Acta Endocrinol. 67: 288.
- Kalberg, B. and S. Almquist, (1972) Acta Endocrinol. 70: 196.
- Kaplan, S.L., M.M. Grumbach, H.G. Friesen and B.H. Costom, (1972) J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 825.
- Kaplan, S.L., M.M. Grumbach, H.G. Friesen and B.H. Costom (1972) J. Clin. Endocrinol. Metab 35: 825.
- Kastin, A.J., A.V. Schally, D. González-Barcena, - D.S. Schalch, L. Lee and S. Villalpando, (1971) -- Clin. Res. 19: 374.
- Kennedy, T.H., (1958) Proc. Univ. Otago Med. School 36: 35.
- Khazin, A. and S. Reichlin, (1961) Endocrinology. - 68: 914.
- La Bella, F.S. and S.R. Vivian, (1971) Endocrinology. 88: 787.
- Lamberg, B.A., J. Ripatti, A. Gordin, H. Juustila, A. Sivula and G. Björkesten, (1969) Acta Endocrinol. 60: 157.
- Larsen, P.R., (1972) Metabolism. 21: 1073.
- Lawton, N.F., R.P. Ekins and J.D.N. Nabarro (1971) Lancet. 2: 14.
- Lemarchand-Beraud, T. and A. Vanotti (1965) Expe--riencia 21: 353.

- Lemarchand-Beraud, T., B.R. Scazziga and A. Vanotti (1969). Acta Endocrinol. 62: 593.
- Leppäluoto, J., P. Virkkunen and H. Lybeck (1972). J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 477.
- Levy, R.P., W.L. McQuire and M.L. Heideman (1962) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110: 598.
- Li, M.C., J.E. Rall, J.P. Mac Lean, M.B. Lipsett, - B.S. Ray and O.H. Pearson, (1955) J. Clin. Endocrinol. Metab. 15: 1228.
- Major, P.W., and D.S. Munro (1962) Clin. Sci 23:463.
- McKenzie, J.M., P.R. Adiga and S.H. Solomon (1970) In The Hypothalamus. (L. Martini, M. Motta and F. -- Frascchini eds). Academic Press-New York and London p. 336.
- Martin, J.B. and S. Reichlin (1972) Endocrinology 90: 1079.
- Martin, L.G., P. Martul, T.B. Connor and J.G. Wiswell (1972) Metabolism. 21: 143.
- Mayberry, W.E., H. Gharib, J.M. Bilstad and G.W. - - Sizemore, (1971) Ann. Int. Med. 74: 471.
- McKenzie, J.M. (1960) Physiol. Rev. 40: 398.
- Mitnick, M. and S. Reichlin, (1971) Science 172: 1241.
- Nicoloff, J.T., J.A. Gross and M. Appleman (1971) - In Further Advances in Thyroid Research (K. Fellingner and R. Höfer Eds) p. 1173, Vienna.
- Niepce, B. (1851) in Traité du goitre et du cretinisme. Paris, Bailliere.

- Nikovitch-Wiener, M. and J.W. Everett (1958) Endocrinology 63: 916.
- Odell, W.D., R.W. Bates, R.S. Rivlin, M.B. Lipsett and R. Hertz (1963) J. Clin. Endocrinol. Metab. 26: 658.
- Odell, W.D. (1963) Endocrinology 72: 39.
- Odell, W.D., J.F. Wilber and W.E. Paul (1965) J. Clin. Endocr. Metab. 25: 1179.
- Odell, W.D., G.T. Ross and P.L. Rayford (1966) Metabolism. 15: 287.
- Odell, W.D., J.F. Wilber and R.D. Utiguer (1967). - Rec. Progr. Horm, Res. 23: 47.
- Onaya, T. and N.S. Halmi (1967) Endocrinology 81:643.
- Oppenheimer, J.H., M.I. Surks, D. Koerner and H.L. Schwartz (1972) Isr. J. Med. Sci. 8: 37, Abstr.
- Ormston, B.J., J.R. Kilborn, R. Garry, J. Amos and R. Hall (1971 a) Brit. Med. J. 2: 199.
- Ormston, B.J., R. Garry, R.J. Cryer, G.M. Besser and R. Hall (1971 b) Lancet. 2: 10.
- Otsuki, M., M. Dakoda and S. Baba (1973) J. Clin. - Endocrinol. Metab. 36: 95.
- Pinchera, A., M.G. Pinchera and J.B. Stanbury (1965) J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 189.
- Pittman, J.A., E.D. Haigler, J.M. Hershman and C.S. Pittman (1971) New Engl. J. Med. 285: 844.

- Popa, G.T., and U. Fielding (1930) J. Anat. 65: 88.
- Popa, G.T. and U. Fielding (1933) J. Anat. 67: 227.
- Purves, H.D., W.E. Griesbach and T.H. Kennedy (1951) Brit. J. Cancer 5: 301.
- Purves, H.D. and W.E. Griesbach (1951) Endocrinology. 49: 244.
- Purves, H.D. (1964) in The Thyroid gland. Pitt-Rivers R. and Trotter W.R. Eds. Vol. I, pag. 2. London. - - Butterworths.
- Randall, R.V., and A. Albert (1951) Endocrinology. 48: 327.
- Randall, R.V., N. Lorenz and A. Albert (1951) Endocrinology. 48: 339.
- Redding, T.W., C.Y. Bowers, and A.V. Schally (1966) Endocrinology. 79: 229.
- Redding, T.W. and A.V. Schally (1967). Endocrinology 81: 918.
- Reichlin, S. (1966) In Neuroendocrinology (L. Martini and W.F. Ganong Eds). Vol. I. Academic Press, New York. p. 445.
- Ridgway, E.CH., J.A. McCammon, J. Benotti and F. -- Maloof (1972) Ann. Int. Med. 77: 549.
- Root, A.W., A.M. Bongiovanni and W.R. Eberlein (1970) J. Pediatr. 76: 422.
- Root, A.W., P.J. Snyder, I. Rezvani, A.M. Digeorge - and R.D. Utiger. (1973). J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 103.

- Saito, S., K. Abe, H. Yoshida, T. Kaneko, E. - Nakamura, N. Shimuzu and N. Yanaihara. (1971) - Endocrinol. Jap. 18: 101.
- Scow, R.O. and M.A. Greer. (1955) Endocrinology 56: 590.
- Schalch, D.S., D. González-Barcena, A.J. Kastin, A.V. Schally and L. Lee (1972) J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 609.
- Schally, A.V. and T.W. Redding (1967) Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 126: 320.
- Schally, A.V., A. Arimura, C.Y. Bowers, A.J. Kastin, S. Sawano and T.W. Redding. (1968) Rec. Progr. Horm. Res. 24: 497.
- Sellers, E.A. and E. Schönbaum. (1957) Science. 126: 1342.
- Sheehan, H.L. and V.K. Summers (1949) Quart. J. Med. 18: 319.
- Shenkman, L., T. Mitsuma and C.S. Hollander (1972) Isr. J. Med. Sci. 8:38, Abstr.
- Shenkman, L., T. Mitsuma, A. Suphawai and C.S. Hollander (1972) Lancet. 1: 111.
- Sinha, D. and J. Meites (1965/1966). Neuroendocrinology 1: 4.
- Slingerland, D.W., E.S. Dell, B.A. Burrows. (1970) - In Six International Thyroid Conference, Vienna, Abstr. 114, p. 125.

- Smith, P.E., and I.P. Smith (1922) J. Med. Res. -
43: 267.
- Smith, P.E. (1926) Anat. Rec. 32: 221.
- Snyder, P.J. and R.D. Utiger (1972 a) J. Clin. Endo-
crinol. Metab. 34: 1096.;
- Snyder, P.J. and R.D. Utiger (1972) J. Clin. Endo--
crinol. Metab. 34: 380.
- Socolow, E.L., D. Dunlap, R.A. Sobel and S.H. Ingbar,
(1968) Endocrinology. 83: 737.
- Solomon, S.H. and J.M. McKenzie (1966) Endocrinology
78: 699.
- Spaulding, S.W., G.N. Burrow, R. Donabedian and M. -
Van Woert (1972) J. Clin. Endocrinol. Metab. 35;182.
- Steiner, A.L., G.T. Peake, R.D. Utiger and D. Kipnis.
(1969) J. Clin. Invest. 48: 80 a, Abstraet.
- Stiegbigel, N.H., J.J. Openheim, L.M. Fishman and -
P.P. Carbone. (1964) New Engl. J. Med. 271: 345.
- Stratmann, I.E., C. Ezrin, E.A. Sellers and G.T. --
Simon. (1972) Endocrinology 90: 728.
- Tashjian, A.H., N.J. Barowsky and D.K. Jensen (1971)
Biochem, Biophys. Res. Commun. 43: 516.
- Toccafondi, R.S. and S.B. Sufi. (1973) Jorm. Metab.
Res, 5: 62.
- Uotila, U.U. (1939) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 41:106.
- Uotila, U.U. (1940) Endocrinology 26: 129.

- Utiger, R.D. (1965) in Current Topics in Thyroid -
Research. C. Cassano and M. Andreoli Eds. Academic
Press, New York and London, pag. 513.
- Utiger, R.D. (1970) in Proceedings of Sixth Midwest
Conference on the Thyroid and Endocrinology. pag. -
64.
- Vale, W., R. Burgus, T.F. Dunn and R. Guillemin +
(1970) J. Clin. Endocrinol. Metab. 30: 148.
- Von Euler, C. and B. Holmgren, (1956) J. Physiol. --
131: 125 y 137.
- Vought, R.L. and W.T. London (1964) Am. J. Clin. - -
Nutrit. 15: 124.
- Wagner, H., M. Hrubesch, K. Bökel, H. Vosberg, G. -
Junge-Hülsing and W.H. Hauss (1971) Acta Endocrinol.
155, Abstr. 3.
- Wahner, H.W. and C.A. Gorman (1971) New Engl. J. Med.
284: 225.
- Werner, S.C. (1956) J. Clin. Invest. 35: 57.
- Werner, S.C., B.C. Seegal and E.F. Osserman, (1961)
J. Clin. Invest. 40: 92.
- Werner, S.C. (1971) In The Thyroid (S.C. Werner and
S.H. Ingarg Eds). Harper and Row Publ. N.Y. 3th Ed.
p. 832.
- Wilber, J.F. and R. Utiger (1967) Endocrinology 81:
145.

- Wilber, J.F., G.T. Peake and R.D. Utiger (1969) -
Endocrinology 84: 758.
- Wilber, J.F. and R.D. Utiger (1969) J. Clin. Invest.
48: 2096.
- Wislocki, G.B. (1937). Anat. Rec. 69: 361.
- Wolff, J. and I.L. Chaikoff (1948) J. Biol. Chem.
174: 555.
- Wolff, J., I.L. Chaikoff, R.C. Goldberg (1949) En-
docrinology 45: 504.
- Woolf, P.D., L.A. Lee and D.S. Schalch (1972) J. --
Clin. Endocrinol. Metab. 35: 616.
- Worthington, W.C. Jr (1960) Endocrinology 66:19.
- Yamada, T. and M.A. Greer (1959) Endocrinology 64:559.
- Zeckwer, I.T., L.W. Davidson, T.B. Keller and Livin-
good (1935). Am. J. Med. Sci. 190: 145.