

**UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

## **Metabolismo del calcio en el hipertiroidismo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Carlos Alberto López Pinto**

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE MADRID**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

---

# **Metabolismo del Calcio en el hipertiroidismo**

**CARLOS ALBERTO LOPEZ PINTO**

12.218.979

DE 616.44  
LOP

UNIVERSIDAD CENTRAL DE MADRID



FACULTAD DE MEDICINA

616.444-008.61  
~~616.444-008.61~~

TESIS DOCTORAL  
-----

TA 1574

Dirigida por el Dr. D. Gregorio Marañón  
y presentada por D. CARLOS A. LOPEZ PINTO,  
para optar el título de Doctor

MADRID - OCTUBRE 1958  
-----



A DON GREGORIO MARAÑÓN

-----

A DON JEAN LEDERER

INDICE GENERAL

Justificación de la Tesis

CAPITULO I. - Reseña histórica

Concepto actual del síndrome hipertiróideo

CAPITULO II. - Conceptos modernos del metabolismo del calcio y fósforo.

A. - Metabolismo del Calcio

B. - Metabolismo del fósforo

C. - Regulaciones humorales y tisulares del metabolismo cálcico.

CAPITULO III. - Método y técnicas utilizadas en el estudio de los Balances Cálcicos.

CAPITULO IV. - Metabolismo del Calcio en el Hipertiroidismo.

A. - Metabolismo del Calcio en el Basedow común.

1. Estado de la cuestión

2. Casos clínicos

3. Discusión

B. - Metabolismo del Calcio en el Basedow de la castración y menopausia.

1. Influencia del ovario sobre el tiróides.

a) Influencia sobre el tiróides de la menopausia y castración

b) Manera de actuar de los estrógenos sobre la función tiróidea

2. Metabolismo del calcio en la menopausia

3. Casos clínicos

4. Discusión

C. Metabolismo del Calcio en el Basedow del niño

1. Basedow en el niño- casos clínicos - balances cálcicos
2. Aspecto particular del crecimiento - casos clínicos
3. Alteraciones óseas aparecidas en el hipertiroidismo infantil - casos clínicos
4. Discusión

CAPITULO V. - Acción de los anabolizantes protéicos sobre el balance cálcico en el Basedow.

- A. Las modificaciones de los balances cálcicos bajo la influencia de los andrógenos - casos clínicos.
- B. Las modificaciones de los balances cálcicos bajo la influencia de los estrógenos
- C. Discusión

CAPITULO VI. - Alteraciones radiológicas óseas producidas por la perturbación del metabolismo del calcio en el hipertiroidismo (Osteoporosis).

- A. Breve estudio de las causas de osteoporosis
- B. Osteoporosis del hipertiroidismo
  - 1) Comentarios
  - 2) Casos clínicos
  - 3) Discusión

CAPITULO VII. - CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA. -

---

## JUSTIFICACION DE LA TESIS

=====

Ha sido el constante estímulo y el diario ejemplo, recibidos en la Sala 45, y en general en el - Instituto de Patología Médica, en donde prima un espíritu de observación, desarrollado a través de la labor dura, pero constructiva, que sobre el paciente se practica, las que han despertado el interés por un tema de la ciencia endocrinológica.

El tema de ésta tesis tuvo su génesis justamente ante las constantes preguntas y dudas que, frente a los pacientes que aquejaban el síndrome hipertiróideo, nos hacíamos: " Como está el metabolismo del calcio en el hipertiroidismo? Qué alteraciones sufre la calcemia? Y la calciuria? Por qué está aumentada? - Qué consecuencias tiene la alteración del metabolismo cálcico? " - Estas preguntas, tal vez ya tratadas, despertaron en nuestra naciente curiosidad científica, el deseo de aportar, sino un estudio agotador del tema, por lo menos aclarar en parte la cuestión. Y que mejor campo que el Instituto de Patología Médica, en donde es tan frecuente encontrar, al mismo tiempo que los pacientes, la dirección y colaboración, para desarrollar éste trabajo? La idea tuvo también muy buena acogida en el Servicio

de Endocrinología experimental de la Universidad de Lovaina, en donde encontramos un constante interés por el problema, dado el crecido número de pacientes afectados de hipertiroidismo y en cuyos laboratorios se nos prestó una decidida y constante colaboración, especialmente en la investigación de los balances cálcicos.

Finalmente, diremos que el mayor interés del problema radica en unificar en un cuadro único las alteraciones producidas en la esfera del metabolismo de calcio, que acompañan a los diferentes matices sintomáticos según la etapa cronológica en que se desencadena el síndrome.

Para el Profesor Marañón, nuestro inolvidable D. Gregorio, y para todos sus colaboradores, en especial al Dr. D. Vicente Pozuelo, el amigo y consejero de todos los días, mi eterno agradecimiento.

---

CAPITULO I

-----

BREVE RESEÑA HISTORICA Y CONCEPTO ACTUAL  
DEL SINDROME HIPERTIROIDIO

=====

- A. Reseña histórica.
- B. Concepto actual del síndrome.
- C. Consideraciones previas.

\_\_\_\_\_

## A. - BREVE RESEÑA HISTORICA DEL SINDROME HIPERTIROIDRO

=====

En 1.656, aparece el libro "Adenographia", donde el anatomico ingles THOMAS WHARTON (1614-1673), describe por primera vez "las glandulas tiroideas". Anteriormente, notifico sus observaciones en el Real Colegio de Médicos de Londres. Las observaciones las hizo en la region cervical del perro. El pensaba que la glandula segregaba un liquido viscoso dentro de la traquea para humedecerla y lubricarla. También pensaba que el mayor volumen de la glandula en las mujeres tenia un papel estético, para darles una mayor gracia al contorno de su cuello. El profesor de anatomia y cirugía BERNHARD NATHAMIEL SCHREGER (1776-1825) estuvo convencido, aun en el ano 1791, influido por el abundante riego sanguineo del tiroides, que la glandula funcionaba como un reductor y regulador vascular de la circulacion cerebral. Estas observaciones dieron lugar a unas teorias realmente fantasticas sobre el funcionamiento fisiologico de la glandula. RUSH (1820) por ejemplo, suponía que el mayor tamaño del tiroides en la mujer "era necesario para guardar el organismo de las causas de irritacion y contrariedades psicquicas mas numerosas en la mujer que en el hombre". Otro autor de la misma época HOFRICHTER (1820), combatia a esta teoria con unos argumentos no menos pintorescos. Decia: "si fuese cierto que el tiroides contiene unas veces mas sangre que otras, podría descubrirse éste efecto a simple vista y en éste caso, es evidente que la mujer habria dejado, hace tiempo, de llevar el cuello al aire, porque los maridos hubiesen aprendido a ver en la hinchazon de ésta glandula, la senal de peligro ante el inminente enojo de sus caras mitades".

Dentro de los criterios tan dispares, no nos extranara que ha habido hasta autores que sostenian la idea de que la glandula tiroidea no

desempeñaba ningún papel fisiológico importante.

Hasta el final del siglo XIX, la función del tiróides no quedó del todo aclarada. En la antigüedad suponían, entre otras cosas, que la glándula tiróidea era una glándula salivar más. Después imaginaban que tenía una gran influencia sobre los órganos sexuales femeninos. Llamaron la atención acerca del hecho de que el tiróides aumentaba durante la menstruación, en el embarazo y después de la desfloración. El poeta romano CATUL (87-57 antes de Jesucristo) nos cuenta cómo sus compatriotas medían las circunferencias del cuello a sus prometidas antes y después de la noche de bodas, para convencerse de la virginidad de ellas. Los autores medievales pensaban que la glándula tiróidea almacenaba la sangre arterial durante el sueño y así el encéfalo quedaba anémico" y se dormía. Jhoann Heinrich Ferdinand AUTENRIETH (1772 - 1835) fué convencido, aún en el año 1801 que el papel del tiróides era ejercer el control sobre el intercambio de gases entre la sangre y el pulmón. Todavía a finales del siglo pasado, en 1870, Jean Pierre RICOU, decía que la secreción del tiróides serviría únicamente para el mejoramiento de la entonación de la voz.

Según parece, ya GALENO (130-201) sospechaba la correlación entre la hipófisis y el tiróides. También el médico persa IMA'IL AL JUARJANI (? - 1135) en su libro de Medicina "Dhakhira al-khwarizmahahi " (El tesoro del rey Khwarizma) llamaba la atención sobre la relación entre el exoftalmos y el bocio.

MORGANI (1761) y Giuseppe TESTA (1765-1814) conocían el hipertiroidismo. El primero que describió el hipertiroidismo (en 1802) fué el anatómico y cirujano italiano Giuseppe FLAJANI- (1741-1808). Sin embargo, según OSLER, fué el médico inglés Caleb HILLIER PARRO (1755-1822) quién hubiera descrito la enfermedad ya en el año

1786. Pero sus trabajos "Elements of Pathology and Therapeutic" y "Elargement of the Heart", se publicaron en 1825. De aquí surge, al parecer, la disputa sobre la prioridad. Tanto FLAJANI como PARRY describen la enfermedad como una lesión de corazón. Después llegaron las bellas descripciones de GRAVES y sobre todo de BASEDOW. En 1835, el profesor de Medicina Interna en el "Irish College of Physicians" de Dublin, Sir Rober James GRAVES (1796-1835) dió la memorable lección sobre el hipertiroidismo . Sus trabajos se publicaron el 1843 en "London Medical and Surger y Journal" con el título de "New observed affection of the thyroid gland in females", donde habla de la hipertrófia del tiróides y palpitaciones del corazón, señalando además, la nerviosidad de las mujeres afectas.

Sin conocer, al parecer, los trabajos de CRAVES, fue, sin embargo, el médico alemán Karl Adolf Von Basedow (1799-1854) quien dió al mundo médico la más apreciada descripción del hipertiroidismo, en el año 1840, siendo el autor el médico titular en la ciudad de Merseburg. En la revista "Wochenschrift fur die gesamte Heikunde" (Berlin), publicó, bajo el título de "Exopthalmus durch Hipertrophie des Zellgewes in der Augenhonle" cuatro casos de hipertiroidismo, donde llamó la atención sobre el exoftalmo, bocio y taquicardia ("triada de Merseburgo"). Dos de sus casos, trató con el yodo y eso con buena respuesta. Sus trabajos, en un principio, no tenían mayor eco, eso entre otras cosas, porque entonces Anton Theobald BRUCK (1798-1885) de Driburg publicó cinco casos semejantes a los descritos por BASEDOW y los caracterizó como histéricos, llamando el cuadro como "Buphtjalmus hystericus". Hasta los mismos médicos alemanes ignoraban la descripción del hipertiroidismo hecha por von BASEDOW. Así ocurrió que en el año 1848 Eduard Heinrich HENOCH (1820-1910)- asistente en la clínica de Romberg de Berlin, publicó un artículo sobre "Uber ein mit Struma und Exopthalmus verbundenenes Herzleiden", donde citó solamente a los autores ingleses, diciendo que hasta entonces, ni alemanes,

ni franceses, habían descrito tal enfermedad. No obstante, sólo un mes después, el propio von Basedow, publicó dos pequeñas notas donde se quejaba de que HENOCH ni siquiera mencionó su descripción. Una vez más reunió todos los síntomas del hipertiroidismo, cambiando el nombre de von BASEDOW, que falleció justamente hace cien años, en 1854, quedó grabado con las letras de oro en la historia de Endocrinología. Solamente tres años antes de su muerte, en 1851, Moritz Heinrich ROMBERG (1795-1873), publicó veintisiete casos de hipertiroidismo con bocio, exoftalmo y lesión cardíaca, diciendo: "... dass Verdients, jenea Symptomen-complex zuerst in seiner ganzen Bedeutung gewurdigt zu haben, dem D. von BASEDOW gebuhrt..."

El primer caso dada conocer en Francia fué en el año 1856 por Jean Martin CHARCOT (1825-1893) quién llamó la atención sobre el temblor - conocido por von BASEDOW - como signo característico de esta enfermedad, que él ha considerado como una de las formas de histerismo, dándole, además, el nombre de "Cachexia exophthalmica". Tanto él como Armand TROUSSEAU (1801-1876) defendían la teoría neurógena-neurosis del simpático, como origen del hipertiroidismo. La teoría, según la cual, la enfermedad de Basedow se debía exclusivamente a una alteración del sistema nervioso simpático perduró hasta el año 1886, cuando el neurólogo de Leipzig, Paul MOBIUS (1853-1907), demostró que el proceso morboso era producido por la hiperfunción de la glándula tiroidea. Armand GAUTIER (1837-1920) defendió la misma teoría. Sin embargo, su valor se planteó otra vez cuando Risak observó algunos casos del Hipertiroidismo post-encefálico. En 1880, Paul Jules TILLAUX (1834-1904), y Ludwig REHEN (1849-1930) practicaron las primeras tiroidectomías, logrando curar la enfermedad. Siete años después, en 1887, FILEHNNE logró producir el hipertiroidismo experimental por la lesión de los cuerpos

restiformes. Posteriormente, en 1918, LOHERMITTE (Francia) y LAFORA (España), defendieron el origen hipotálamo-hipofisario del hipertiroidismo. Sin embargo, ya HOLZNECHT y BONAK fueron convencidos de que el estímulo principal que provocaba la enfermedad provenía de la hipófisis. En esta reseña histórica no debemos olvidar los nombres de FRANZ MÜLLER (nacido en 1871) quien, en 1893, sospechó que en el hipertiroidismo existía el metabolismo basal alto, la idea que fue confirmada dos años después en 1895, por Adolf MAGNUS-LEVY. El americano Henri STANLEY PLUMMER (1874-1937), en 1924 describió el "Basedownismo" o "neurosis vegetativa basedowide". El mismo Bernard ZONDEK, era partidario, a su tiempo, de la teoría periférica del origen del hipertiroidismo "Muskeltrophin" de Zondek.

#### B. CONCEPTO ACTUAL DEL SINDROME HIPERTIROIDEO

=====

A partir de 1950, casi todos los autores admiten la división del hipertiroidismo en primitivo o tiroideo (adenoma tóxico) y el secundario o central, hipotálamo hipofisario (Basedow-Graves). Tampoco faltaron autores que defendían la idea de que el hipertiroidismo no era otra cosa que una "distireoisis" de la glándula tiroidea, o sea, que se trataba de un trastorno cualitativo y no cuantitativo (PENDE, KLOSE, MARIMON, LUCIEN, PARISOT, RICHARD, etc.)

Para MUSSIO FOURNIER, los problemas referentes al hipertiroidismo se han simplificado bastante, para él, el hipertiroidismo es: un término diagnóstico para referirse a un cuadro clínico debido a una producción exagerada de hormona tiroidea a causa, ya sea de una hiperplasia difusa del tiroides, o de un bocio nodular biperfuncional.

Tal hipertiroidismo se ha cristalizado en las tres formas principales que, segun MARAÑON, serían las siguientes:

1. La enfermedad de Basedow primitiva, clásica o bocio exoftálmico, de origen hipofiso-hipotalámico, por exceso de hormona tireotropa y con una hiperfunción de la glándula tiroidea secundaria.
2. El bocio nodular tóxico o de Plummer o bocio basedowificado.
3. Finalmente, la neurosis vegetativa basedowide, que es un cuadro conocido por varios nombres propuestos, y es, esencialmente, un cuadro psiconeurótico de personas estigmatizadas vegetativas neuropáticas. Este cuadro puede convertirse en una enfermedad de Basedow genuina.

No obstante, no nos parece adecuado clasificar demasiado, porque con cualquier criterio, por amplio que sea, siempre nos quedarán fuera los cuadros como el síndrome A.B.D., el síndrome post-tioracélico, etc. etc., que merecen ser estudiados en la patología hipertiróidea.

Por lo tanto, lo mejor es quedarse con la amplia denominación de "hipertiroidismos", nosotros la emplearemos en éste sentido sistemáticamente a lo largo de éste trabajo.

#### C. CONSIDERACIONES PREVIAS.

=====

Nuestro material de trabajo consta de 31 casos de Basedow, de los cuales 13 han sido observados en la Sala 45 del Instituto de Patología Médica y 18 casos observados y estudiados en el Centro de Investigaciones Endocrinológicas de la Universidad de Lovaina.

Para el presente trabajo hemos elegido aquellos casos en los que el diagnóstico nos ofrecía toda seguridad. De los 18 casos observados en el Instituto de Investigación Endocrina de Lovaina, los cinco primeros tratan de hipertiroidismo benignos, en los que hemos efectuado los balances cálcicos antes y después del tratamiento; siete casos son de hipertiroidismo infantil, de los cuales en tres hemos podido seguir la curva del crecimiento; en dos hemos hecho los balances cálcicos antes y después del tratamiento y por fin los dos últimos nos demuestran las alteraciones óseas consecutivas a la enfermedad. Después estudiamos tres casos de Basedow de la castración, con determinación de los balances cálcicos antes y después de la terapia; dos casos de Basedow tratados con Propionato de Testosterona. Y al final dos casos de Basedow del adulto, tratados con Fenilpropionato de Nor-Endrosterolona. Los trece casos restantes del Instituto de Patología Médica, fueron estudiados en la Sala 45, donde hemos hecho un estudio radiográfico sistemático del cráneo, y hemos procurado que en todos los casos se haya investigado por lo menos la calcemia. De los 31 casos, 29 son mujeres y solo dos hombres (niños). La proporción es, pues, de 4,75 mujeres por 0.25 hombres; estas cifras guardan relación con las observadas por casi todos los endocrinólogos, dándose estadísticas como estas:

Para FRAN CHWOSTECK, el predominio del sexo femenino es en la proporción de 23,8 contra 1; para WILLIAM PARRY-MURPHY, 11.5 contra 1; para MARAÑON 7 contra 1.

Con relación a la edad, el mayor número de pacientes, los hemos hallado en la segunda decada de su vida, quince casos, coincidiendo de ésta forma con lo que al respecto indican WILLIAM y SHERESHEENSH. En cuanto a la frecuencia de la enfermedad, en los primeros años de la

vida, estamos completamente de acuerdo en afirmar que es verdaderamente rara, solo dos casos de nuestro estudio pertenecen a la primera década; al respecto SATTLER encuentra el hipotiroidismo infantil en 1.6 por 100; HELMHOLZ, encuentra aún menos, un 0.8 por 100. Anotamos, de paso, la poca frecuencia del hipotiroidismo en los viejos.

En cuanto a las posibles causas desencadenantes, encontramos en la inmensa mayoría de nuestro material, que el factor psíquico juega un papel importantísimo (85 % de nuestros casos), para esta apreciación, nos unimos con los autores modernos que caracterizan la enfermedad de Basedow, como una enfermedad de la civilización, y que va manifestandose cada vez con mayor frecuencia. El moderno modo de vida, la sensación de miedo, inseguridad, la vida sexual y matrimonial disarmonicas, las dificultades económicas, las ambiciones morbosas y pretenciones irrealizables, etc. etc. . . forman unos factores desencadenantes importantísimos. Si no condicionan el síndrome, son como las teclas que lo ponen en marcha. Se citan ciertas profesiones, de mucha responsabilidad social, que parecen predisponer a la dolencia. En la literatura médica se mencionan los cajeros, los militares durante la guerra, las telefonistas, etc. . . BREHM, ha hecho el cálculo, diciendo que en un 85 por 100, se pudo averiguar el trauma psíquico, en un 4 por 100, el uso inadecuado de yodo, y en un 5 por 100 la infección (foco) y solamente en un 6 por 100 la probable causa desencadenante no pudo ser establecida. El foco infeccioso, en nuestro material, ha sido responsable de un número reducido de casos, siendo las dentarios, los focos sépticos más frecuentes, pero guardando también relativa importancia los amigdalares y apendiculares. Afortunadamente constatamos que el foco tuberculoso pulmonar tiende a desaparecer, perdiendo la importancia

debido a los modernos y eficaces tratamientos. Para concluir éste apartado de los factores desencadenantes, diremos que la pubertad, el embarazo, la lactancia y la menopausia también los debemos tener en cuenta dentro de la constelación etiológica, y en 3 de nuestros casos estudiados ha sido la castración la causa desencadenante.

Después de hacer estas consideraciones previas, abordamos el verdadero fin de nuestro estudio, que es, el de investigar el comportamiento del metabolismo cálcico, en las diferentes etapas cronológicas del hipertiroidismo. Revisaremos en el capítulo que sigue los conocimientos que actualmente tenemos sobre el metabolismo del calcio y fósforo. En los siguientes capítulos, iremos exponiendo el estudio de los casos clínicos, con su evolución progresiva, y el estudio del balance cálcico antes y después del tratamiento.

Para el estudio del metabolismo cálcico hemos realizado tres clases de investigaciones:

- a) Balances cálcicos .
  - b) Investigación de la calcemia y calciuria (ambas pruebas realizadas antes y después del tratamiento).
  - c) Estudio radiográfico (en 13 casos, para verificar el grado de decalcificación ósea.
-

## CAPITULO II.

### CONCEPTOS MODERNOS. METABOLISMO DEL CALCIO Y FOSFORO.

-----

#### A. METABOLISMO DEL CALCIO

##### 1. Los aportes cálcicos

- a) La cantidad de calcio en los alimentos
- b) La absorción intestinal del calcio
  1. Importancia de la ionización
  2. El PH gastro-intestinal
  3. La vitamina D y los esteróides hormonales.

##### 2. Eliminación del Calcio

- a) En las heces
- b) En las orinas

##### 3. El balance cálcico (necesidades del calcio)

##### 4. Distribución del calcio en el organismo

- a) En la sangre
  1. El calcio difusible o ultrafiltrable
    - El calcio ionizado
    - El calcio no ionizado (difusible)
  2. El calcio no ultra-filtrable o no difusible
- b) En los líquidos extracelulares
- c) En los tejidos
  1. Acción sobre los músculos

2. Acción nerviosa
  - Nervios cerebro-espinales
  - Sistema vegetativo
  - Corteza cerebral
3. Acción sobre piel y faneras
4. Permeabilidad de las membranas y coagulación de la sangre.

## B. METABOLISMO DEL FOSFORO

1. Aportes de fósforo
  - a. Cantidad de fósforo en los alimentos
  - b. Importancia de la absorción intestinal
    1. Ionización del fósforo
      - orgánico
      - inorgánico
    2. El pH gastro-intestinal
    3. Las fosfatasas
2. La eliminación del fósforo
  - a. El fósforo urinario
  - b. El fósforo fecal
3. El balance del fósforo (necesidades del fósforo)
4. Distribución del fósforo en el organismo
  - a. En la sangre
    1. El fósforo inorgánico
    2. El fósforo orgánico
  - b. En los tejidos
    1. El fósforo óseo
    2. El fósforo celular

## C. REGULACIONES HUMORALES Y TISULARES DEL METABOLISMO

### CALCICO.

1. Regulación humoral
  - 1) Las proteínas

2) El fósforo y otros electrolitos

a) Calcio y fósforo

b) Calcio y otros cationes

3) El equilibrio ácido-base

2. Regulación tisular

a) Composición del hueso

a. Trama orgánica

b. El revestimiento mineral

b) Papel del hueso en la regulación cálcica

a. Afinidades de la sustancia fundamental por el calcio

b. Las precipitaciones fosfo-cálcicas.

---

## A. EL METABOLISMO DEL CALCIO

-----

El calcio es, probablemente con el potasio, el electrolito cuyo comportamiento en el organismo es el más sorprendente. Indispensable para la vida de las células, en las cuales controla la permeabilidad, y para la unión de los elementos figurados de la sangre, constituyendo la coagulación, es ante todos el electrolito de la fisiología del movimiento y del tono vegetativo.

En estos territorios sanguíneos y celulares donde juega un papel preponderante, se encuentra paradójicamente en cantidades ínfimas. Es el electrolito más abundante de todo el organismo pasando el kilogramo, cuando el fósforo tan solo llega a 600 gramos, el potasio a 175 gramos y el sodio a 120 gramos.

La casi totalidad del calcio, se encuentra situado en un anejo especializado del tejido conjuntivo, el tejido óseo donde él se reúne con el fósforo.

En el curso de su recorrido por el organismo, el catión calcio se une a diferentes cuerpos, pero éstos son en la mayoría de las veces efímeros y con fines limitados. El único anión por el cual tiene afinidades electivas y solo con el que está fundamentalmente determinado es el fósforo.

Los contactos que se establecen entre éstos dos electrolitos son extraños. Todo concurre en el organismo para separarlos, porque al

contacto del uno con el otro, se unen de una manera tan indisoluble, que el precipitado de fósforo tricálcico que ellos forman es un precipitado indisoluble. Digeridos unidos, quedan sin embargo, independientes gracias a una serie de dispositivos que ocurren en el momento de su colisión.

En los alimentos están unidos a los radicales orgánicos de donde ellos deberían ser disociados para poder penetrar en la mucosa intestinal; en el intestino son absorbidos a dos alturas diferentes; en la sangre, solo una parte del calcio permanece libre, ionizada, la otra, se encuentra combinada a las proteínas. Sin embargo, el fósforo se encuentra junto con otros cationes y otras sustancias orgánicas. En las orinas siempre que el calcio se elimina, también se encuentra el fósforo.

Por lo tanto, su destino es el de reunirse. Hasta el último momento quedan separados pues las barreras establecidas entre los dos son eficaces. Pero hay un tejido en el organismo donde ellos son llamados tanto el uno como el otro: es la sustancia fundamental modificada del tejido conjuntivo que llamamos *oscina*. Constituida de mucopolisacaridos, solo se fija al calcio en las células especializadas; los osteoblastos secretan una enzima que absorbe al fósforo.

También es por la intervención de la sustancia fundamental del hueso y no en razón de su mucha afinidad, que el calcio y el fósforo se reúnen al fin, para formar estos miles de pequeños cristales, de fósforo tricálcico y que constituyen la trama mineral del hueso.

A partir de este momento, los dos electrolitos se encargarán de formar una suerte de cemento, cuya función es asegurar alguna rigidez al conglomerado de sustancias orgánicas bañadas de agua y que constituyen el cuerpo de la mayor parte de los seres vivos.

### 1. LOS APORTES CALCICOS.

Dependen:

- a) De la cantidad de calcio de los alimentos
- b) y sobre todo de la absorción intestinal.

A. El calcio de los alimentos. Nuestra alimentación nos proporciona en término medio un poco menos de un gramo alrededor 800 mg. por día. Este calcio existe bajo forma orgánica en unión a las proteínas y a los ácidos orgánicos y accesoriamente bajo una forma inorgánica: fosfato de calcio  $(PO_4)^2 Ca_3$  o carbonato de calcio  $(CO_3 H)^2 Ca$ .

Los alimentos más ricos en calcio son:

1) Productos lácteos: por orden de importancia: queso 930 mg. , leche condensada: 300 mg; leche de vaca: 100 mg; crema 85 mg; la leche de mujer aporta 34 mg. solamente, pero su pobreza en fósforo: 15 mg. (relación Ca/P: 2,25) es en efecto un perfecto agente de calcificación; la mantequilla contiene 15 mg. de calcio y una cantidad poco mas o menos de fósforo (relación Ca/P = 0,88).

2) Fuera de los diferentes quesos y leches se encuentra también mas de 100 mg. de calcio por 100 gr de los higos secos (160 mg. ) y los coliflores (120 mg. ). La clara de huevo: 150 mg. a condición de ser consumida sin la yema que es el alimento más rico del huevo.

3) La mayor parte de las verduras contienen poco fósforo y de 40 à 60 mg. de calcio: zanahorias: 55 mg. , remolacha 43 mg; judías verdes: 46 mg. , lechuga, acelgas: 27 mg.; por el contrario, los tomates y las alcachofas contienen más fósforo que calcio.

4) Dentro de las frutas más ricas en calcio y pobres en fósforo, citamos los dátiles: 65 mg. ; las fresas: 41 mg. las naranjas: 44 mg; los limones: 36 mg. Todas las otras frutas (manzanas, peras, melocotones, albaricoques, piñas, plátanos) contienen mas fósforo que calcio.

El calcio de estos alimentos, está combinado tanto en las proteínas, como a los ácidos orgánicos. El calcio inorgánico solo existe en pequeñas proporciones en la alimentación. Los regímenes carenciales de los deportados y de las poblaciones con hambre, contienen muchas verduras y es difícil admitir que es la carencia cálcica la que condiciona la decalcificación descrita, bajo el nombre de osteomalacia del hambre; hay otros factores menos importantes que entran en juego en las carencias cálcicas.

Pero mas que la cantidad de calcio importa su cualidad, es decir, su aptitud para ser absorbido.

#### B. LA ABSORCION INTESTINAL DEL CALCIO.

Depende de tres factores:

1. Grado de ionización de las sales de calcio.
2. El pH del medio intestinal
3. La tasa de vitamina D y de ciertos esteróides hormonales.

## 1. IMPORTANCIA DE LA IONIZACION.

Contrariamente a la mayoría de los otros electrolitos y especialmente el sodio, una gran parte de calcio no es absorbido por el intestino. Para franquear la mucosa intestinal, el calcio debe ser ionizado, es decir, quedar libre de toda unión con otros cuerpos. La cantidad de calcio de los alimentos no tiene la significación, sino la medida que ellos tienen sales de calcio solubles e insolubles.

### Las sales de calcio no disociables:

Ciertos alimentos contienen sales de calcio poco disociables como los fitatos, los oxalatos, los fosfatos, no aportan al organismo sino una pequeña cantidad de calcio.

a) FITATOS. - Este es el caso de los cereales: trigo, cebada, ~~avena~~, maiz, pues su cutícula envolvente contiene el ácido fítico; y éste, en unión con el calcio, constituye los fitatos de calcio, poco solubles. También las harinas mal desembarazadas de su envoltura tienen una acción decalcificante.

b) OXALATOS. - Se encuentran en las espinacas, acederas, berros. Todos alimentos ricos en ácido oxálico forman sales de oxalato de calcio insolubles.

c) FOSFATOS. - Se ha descrito frecuentemente (WILKINS-Mc. LEAN) que el calcio es mucho mejor absorbido que éstos, que tienen mucho menos fósforo en los alimentos, es decir, que la relación Ca/P es más elevada. Por tanto, los estudios metabólicos de ALBRIGHT-1940, GARGILL, S. L. y PITTS nos muestran que un aumento del fósforo

en el régimen tiene muy poco efecto sobre la excreción fecal del calcio y del fósforo. Del mismo modo, parece que un desequilibrio de la relación Ca/P no tiene una acción raquitógena sino en ausencia de vitamina D.

## 2. PAPEL DEL POTASIO

El potasio, lo mismo que ciertos cationes, entran en competición con el calcio.

## 2. EL PH- GASTRO INTESTINAL.

a) En el estómago, bajo la acción del ácido clorhídrico, ácido muy fuerte, las sales de calcio y también los proteínatos son disociados. El calcio se transforma al estado de cloruro de calcio, muy soluble, ionizado y fácilmente asimilable - fig. 2 (el cation Calcio equilibra el anion cloro pero guarda su autonomía en medio de otros cationes que estarán colocados al lado del cloro), también los proteínatos de calcio llegan disociados al duodeno bajo forma de aniones (proteínas, cloro) y de cationes (calcio, hidrógeno). También la forma química bajo la cual el calcio es ingerido, no produce sino muy poca influencia para la absorción, contrariamente a lo que durante mucho tiempo se admitió.

b) La absorción del calcio se produce más rápidamente cuando el medio es más ácido. Tendrá lugar en la primera parte del intestino y sobre todo en el duodeno antes que la bilis y el jugo pancreático alcalinicen el bolo alimenticio.

El medio duodenal es en efecto ácido pero, si el ácido clorhídrico del estómago es neutralizado por las bases duodenales se forman al comienzo del intestino delgado ácidos orgánicos, sobre todo láctico y carbónico por producir una cierta acidez.

En otros términos, los ácidos orgánicos liberados por la digestión de las proteínas aceleran la absorción del calcio a nivel de la parte inicial del duodeno. Un poco más abajo, se encuentra bajo la influencia de las secreciones pancreáticas y de la bilis, elevándose el pH. - La alcalinidad dificulta entonces la absorción del calcio y la fracción que nos es asimilada a nivel de la primera porción del duodeno es, en su mayor parte, excretada por las heces.

Después de los trabajos de STEENBOCK, BELLIN Y WEIST, parece probable que la vitamina D aumentaría los ácidos del medio intestinal, aumentando la zona de absorción del calcio.

En resumen, la acidez gástrica disocia las sales de calcio y la acidez duodenal facilita su absorción.

### 3. LA VITAMINA D y LOS ESTEROIDES HORMONALES.

Las sales de calcio atraviesan la mucosa duodenal gracias a la acción de la vitamina D y más accesoriamente de la hormona paratiroidea. Nosotros veremos más adelante que la vitamina D tiene no solamente el poder de aumentar la absorción cálcica, pero igualmente de ayudar a la eliminación del fósforo. Ciertas afecciones pancreáticas e intestinales impiden la transformación de las grasas (trastornos de la vitamina D), en ácidos grasos por la ausencia de lipasas pancreáticas e intestinales. Esta transformación en ácidos grasos es indispensable para la absorción de las grasas, y por lo tanto de la vitamina D.

Si la vitamina D no ha sido absorbida, el calcio no franquea más la barrera intestinal. El calcio que resta en el intestino, se combina con la pequeña cantidad de ácidos grasos que se forman y se eliminan en las heces bajo la forma de sales de calcio (jabones).

Las sales biliares son igualmente necesarias:

a) Para emulsionar las grasas; b) Solubilizar los ácidos grasos y activar las lipasas. Las afecciones intestinales, pancreáticas y biliares pueden, por lo tanto, contribuir a reducir la absorción del calcio.

Estudios metabólicos han demostrado que otros esteróides distintos a la vitamina D, juegan igualmente un papel importante en la absorción del calcio; éstos son los esteróides hormonales: esteróides genitales que aumentan la absorción intestinal, la cortisona que, por el contrario, parece que la reduce, de donde la eliminación de calcio fecal disminuye con los estrógenos y andrógenos y al contrario aumenta con la ingestión de cortisona o ACTH. El Calcio atraviesa la barrera intestinal, a nivel de la primera parte del intestino; su absorción es favorecida por la acidez del medio y por la acción de los esteróides: Vitamina D, estrógenos, andrógenos. Está disminuida por la presencia de fitatos, de oxalatos y accesoriamente por el potasio.

## 2. ELIMINACION DEL CALCIO.

La eliminación del calcio se hace esencialmente por las heces y en muy poca cantidad por las orinas.

A. En las heces. - La eliminación es del 80 al 85 % del calcio ingerido o sea, alrededor de 500 a 700 mg. BEST y TAYLOR-REIFENSITEN.

El calcio contiene no solamente el calcio que no ha sido absorbido a nivel del duodeno, sino también una parte del calcio absorbido, que es resecretado.

Esta excreción o reexcreción ha sido demostrada por Mc LEAN. Según ALBRIGHT, es muy débil y tiene lugar en el colon. El calcio

absorbido en la primera parte del duodeno es en parte excretado abajo a nivel del colon.

B. En las orinas, se encuentra del 10 al 15 % del calcio ingerido y algunas veces más. La calciuria fisiológica es alrededor de 100 mg. diarios por 800 gramos ingeridos. Naturalmente que es solo el calcio libre y no el unido a las proteínas, el que puede franquear el filtrado glomerular. Existe un <sup>Y</sup>dintel en la eliminación del calcio, es decir, una cifra de calcio plasmático por debajo de la cual no se excreta mas. Este dintel se sitúa alrededor de los 70 mg. por litro, pero puede variar particularmente dependiendo del calcio difusible, sufriendo modificaciones de la proteinemia, del pH sanguíneo y de otros factores, menos bien establecidos.

### 3. EL BALANCE CALCICO.

El balance cálcico expresa la diferencia entre la cantidad de calcio ingerida y la cantidad de calcio excretada por las heces y la orina.

El balance es positivo si hay retención de calcio, negativo en caso de <sup>perdida</sup> pérdida mayor que los aportes. Y hay un equilibrio si la absorción viene de compensar las pérdidas urinarias y fecales.

En condiciones normales en el adulto debe haber equilibrio y el balance es nulo. Por el contrario, sometiéndose a un régimen calci-privo, las orinas contienen siempre una cantidad de calcio proveniente de las reservas óseas. Es también posible determinar que si la cantidad de calcio ingerida <sup>esta</sup> por debajo de lo normal, el balance cálcico resulta negativo.

Empíricamente, en el adulto, la cantidad de aporte para un hombre de 70 kilos es de 300 a 400 mg. de calcio por día. La relación

Ca/p es de 0.50, considerada como adecuada para la absorción de estos alimentos. El aporte de fósforo debe ser alrededor del doble, o sea, del 1.40 a 2 gramos.

En el niño, y en el adolescente, la causa del crecimiento, y como lógica consecuencia de la necesidad de mineralizar el tejido óseo, el balance cálcico es fuertemente positivo.

Entre los 3 y 13 años, son retenidas alrededor de 10 mg. por kilogramo diarios. El aporte mínimo para que se fije ésta cantidad, debe ser de 1 gramo hasta los 10 años y de 1.4 g hasta los 14 años.

En la mujer embarazada, el balance cálcico es igualmente positivo con el fin de asegurar la formación del esqueleto fetal. La fijación del calcio moderada en los seis primeros meses (3 a 5 gramos) llega a terminar hasta los 20 gramos. En los tres últimos meses del embarazo la fijación media de la madre es de 16,5 gr., de los cuales son puestos en reserva ciertas cantidades necesarias para la lactación.

Al comienzo de la lactación, aunque el régimen sea muy rico en fósforo y calcio, el balance es negativo, porque la madre ofrece al niño una media de 10 gramos por mes de calcio.

Practicamente, la ración diaria de calcio durante el embarazo será de 1,50 a 3 gramos, sobre todo los últimos meses, y durante la lactación de 2 a 4 gramos.

El balance cálcico nos aporta, como veremos, dos informes esenciales, pudiendo nosotros apreciar no solamente el papel que juegan los diferentes reguladores endócrinos, sino también el estado del mismo hueso.

Referente a las condiciones y técnicas, como se efectúan los balances cálcicos, pueden verse en el capítulo siguiente (Métodos y técnicas utilizadas). Es importante de verificar desde ahora que con el régimen del enfermo la relación Ca/P no esté por debajo de 0.50, siendo igualmente necesario que la ración nitrogenada sea suficiente, pues nosotros hemos visto la importancia de las carencias protéicas a propósito de las osteomalacias de hambre.

#### 4. DISTRIBUCION DEL CALCIO EN EL ORGANISMO.

El calcio constituye alrededor del 2% del peso corporal en un hombre de 70 kilos, o sea, de 1.2 a 1.4 kilos. Estando en cantidad menor, en la sangre y en los otros líquidos extracelulares en proporción poco importante siendo el tejido óseo el que representa la reserva casi exclusiva.

##### A. En la sangre.

Los hematies contienen muy poco calcio, siendo el plasma y el suero donde se encuentra la mayor parte. La tasa normal de la calcemia varía según el método utilizado.

En el adulto, lo normal es de 90 a 105 mg o 5 mEq.

Peso en mg/ Peso atómico x Valencia:  $100/40 \times 2 = 5 \text{ mEq}$ .

En el niño está entre 95 y 115.

Se puede considerar que hay una hipocalcemia cuando la tasa de calcio baja de 10 mg. por debajo de 85 mg. en el adulto, 12.5 en el niño.

El calcio total puede ser separado por ultrafiltración en dos porciones de importancia cuantitativa más a menos iguales, pero cualitativamente muy diferentes: el calcio filtrable y el calcio no ultrafiltrable.

1. El calcio difusible o ultrafiltrable.

Constituye normalmente 45 al 55 % del calcio total (5 a 6.5 mg %) ésto casi totalmente en estado iónico y muy poco (0.25 mg %) en estado de ~~sal~~ no disociada.

a. - El calcio ionizado. - Ha sido evaluado por MAC LEAN Y HASTING, gracias a un método basado en la sensibilidad del corazón de la rana a la concentración iónica del calcio. La amplitud de la contracción cardíaca es tanto más fuerte en cuanto la concentración iónica del calcio es más elevada. Se ha podido también determinar (MAC LEAN-HASTING) en un pH constante que el calcio ionizado está en relación inversa a la cantidad de proteínas. La calcemia sube con la hipoproteinemia y baja con la hiperproteinemia.

Debido a ésa relación entre la concentración de la proteína y del calcio iónico del plasma, conociendo la proteinemia y el calcio total puede calcular el calcio iónico.

La formula es:

$$\frac{(\text{Ca}^{++}) \times \text{Proteinemia}}{\text{Proteinato de Calcio}} = K = 10^{-2,22} \text{ a } 25^{\circ} \text{ pH } 7.35$$

Como vemos, el calcio ionizado es de una gran importancia biológica. Siendo el que permite la "cristalización ósea" cataliza la coagulación sanguínea, controla en parte la permeabilidad de las membranas celulares, regla la excitabilidad neuromuscular esquelética y cardíaca e interviene en las reacciones cerebrales.

b. El calcio difusible no ionizado. - Se encuentra en el estado de sales orgánicas muy poco ionizables de tipo de citrato y también

bajo la forma de fosfato tricálcico y de carbonatos. Su tasa no es de 15 a 20 mg como se creía sino únicamente de 2 a 3 mg (Mc LEAN-HASTINGS). Si el calcio difusible no ionizable no parece tener ningún papel biológico, por lo menos guarda con el calcio ionizado la propiedad de ser excretado por el riñón a la inversa del calcio no difusible.

## 2. El calcio no ultrafiltrable o no difusible.

En la sangre, la tasa es de 45 a 55 % del calcio total y está por entero fijado a las proteínas, teniendo alrededor de 0.84 mg. de Calcio por gramo de proteínas. Se ha podido ver que con pH normal, la tasa de las proteínas permite ~~después~~ saber, después del diagrama de Mc LEAN y HASTINGS, el valor del calcio ionizado.

Este calcio ~~combinado~~ bajo la forma de proteínato de calcio no filtra en el estado normal a través de las membranas capilares y no es por lo tanto excretado.

## B. CALCIO EN LOS LIQUIDOS EXTRACELULARES.

Todos los líquidos del organismo pobres en proteínas contienen por litro una cantidad total de calcio inferior a la del suero y es más o menos igual a la tasa de calcio difusible. Se encuentra en la linfa, el líquido de los edemas y de las ascitis mecánicas. El líquido cefalo-raquídeo merece una mención particular; prácticamente sin proteínas, el calcio que contiene es aproximadamente igual al calcio difusible del plasma y por lo tanto es un índice de la concentración en calcio iónico. No es por lo tanto, un filtrado del calcio sanguíneo, pues la paratiroidectomía o el extracto paratiroideo (que modifica el calcio sanguíneo) no tiene la más mínima influencia sobre el calcio del líquido cefalorraquídeo.

La existencia de calcio fuera de los tejidos mencionados, es muy escasa. Los líquidos plasmáticos (5 % del peso del cuerpo, o sea, 3.5 litros para un hombre de 75 kilog.) no contienen en total más que 0.35 grs., de la misma manera en los espacios intersticiales (15 % del peso del cuerpo o sea, 10,5 litros) solamente se encuentra el calcio ionizado en cantidad de 50 mg por litro, es decir representa para 10.5 litros 525 mgs.

### C. CALCIO EN LOS TEJIDOS.

Es en los tejidos y por así decirlo únicamente en hueso, en donde se encuentra la casi totalidad de los 1.000 a 1.200 gramos de calcio que contiene el organismo. El calcio extraóseo, si bien en cantidad mínima, juega un papel esencial en la actividad muscular, del sistema nervioso y en el estado de la piel y de las faneras. Interviene igualmente en la permeabilidad tisular y en la coagulación de la sangre.

#### 1. Acción sobre los músculos.

La carencia cálcica se traduce por modificaciones de la actividad muscular, especialmente de las extremidades (tetania), del miocardio (anomalía del E. C. G., especialmente alargamiento de  $\widehat{QT}$ , es decir, prolongación de la sístole eléctrica) de los músculos lisos, dando diferentes espasmos gastro-intestinales (formas esofágicas, pseudo-ulcerosas, pilóricas, intestinales, etc..)

#### 2. Acción nerviosa.

##### a. - Nervios cerebro-espinales.

Las diversas manifestaciones musculares de la tetania parecen sobre todo debidas al empobrecimiento en calcio de la unión neuro-muscular, como si las colinesterasas no pudieran neutralizar la acetilcolina en la ausencia del calcio.

b) Sistema vegetativo.

Siendo un cofermento de la colinesterasa, el calcio se comporta como un inhibidor del vago.

Si el calcio tiene una influencia sobre el tono vegetativo, inversamente las modificaciones vegetativas periféricas o centrales (hipotalámicas) serían capaces de provocar manifestaciones de tipo espasmofílica, pudiendo ser causa de la misma hipocalcemia. Se sabe que ciertas alteraciones del sistema vegetativo, como la sección del esplénico (COLLEP y PEREZ), la ablación del gánglio cervical superior (LERICHE-YUNG y WORINGER) podrían explicarse de hipocalcemia. La existencia de tetanias de apariencia neurológica (DECOURT y TURDIEU) que cursan con o sin hipocalcemia, debe discutirse, siendo la excitabilidad nerviosa periférica aumentada, discutiéndose la existencia de un factor no tisular, en la utilización del calcio.

El calcio actúa no solamente sobre los nervios cerebro-espinales y vegetativos, sino también sobre la corteza.

c) Sobre la corteza cerebral.

La hipocalcemia entraña:

-Modificaciones del comportamiento psico-afectivo (emotividad, ansiedad, irritabilidad del carácter con algun estado depresivo) ausencias, lipotimias.

-Desde el punto de vista motor, se producen convulsiones y en algunas ocasiones sintomatología pseudo-tumoral.

-Al examen electro-encefalográfico, frecuentemente se observa una disrritmia lenta de alto voltaje.

3. Accion sobre piel y faneras.

Sobre la intervención en el sistema nervioso-vegetativo, se ratifica la pregunta no resuelta de la influencia de la carencia

cálcica sobre los trastornos tróficos, transcutáneos.

- a. La piel puede volverse seca, espesa, escamosa
- b. Las uñas se vuelven cortas, espesas, cruzadas por estriás blancas.
- c. En los cabellos hay calvicie, alopecia.
- d. En el tejido celular subcutáneo: esclerodermia progresiva, algunas veces asociada a una catarata (síndrome de ROTHMUND).
- e. En los dientes: están algunas veces surcados por líneas transversales por defecto de la formación del esmalte. La atrofia del esmalte se extiende en algunas ocasiones a toda la superficie del diente.
- f. El cristalino: ciertas cataratas bilaterales corticales, o parciales, han sido atribuidas a un metabolismo defectivo del calcio.

#### 4. Permeabilidad de las membranas y coagulación de la sangre.

Fuera de la acción sobre los músculos, el sistema nervioso y la piel y faneras, se dice que el calcio participa en el control de la permeabilidad de las membranas y tiene influencia en la coagulación de la sangre, siendo indispensable en las reacciones enzimáticas que se llevan a cabo para la transformación de la protrombina y trombina y como inductor en la reacción fibrinógeno-fibrina.

---

## B. EL METABOLISMO DEL FOSFORO =====

Es desde todo punto de vista indispensable deternernos a considerar algunos aspectos del metabolismo del fósforo, electrolito de estrecha relación con el metabolismo del calcio.

El fósforo es el electrolito de la energía y del metabolismo de las sustancias orgánicas, tanto de las proteínas y de los hidratos de carbono, como de los lípidos. Se encuentra unido casi siempre a la mayoría de los cationes: en la sangre con el sodio; en los tejidos con el potasio; en los huesos con el calcio, con quien forma precipitados de fósforo tricálcico insoluble.

### 1. APORTES DE FOSFORO.

Dependen:

- a) De la cantidad de fósforo en los alimentos
- b) De la importancia de la absorción intestinal.

#### A. Fósforo de los alimentos.

El régimen alimentario contiene siempre suficiente fósforo: 1.50 a 2 gramos de fósforo por día, o sea, el doble del calcio.

El fósforo existe bajo forma inorgánica y orgánica. El fósforo inorgánico comprende las sales que el ácido fosfórico ( $\text{PO}_4\text{H}_3$ ) forma con los cationes calcio, potasio, sodio, magnesio.

En el fósforo orgánico, el ácido fosfórico está unido a ciertas proteínas, grasas e hidratos de carbono. Los alimentos más ricos en fósforo son:

La yema del huevo: 530 mg. , les verduras, judías verdes: 330 mg. ; lentejas: 250 mg. ; las carnes: 250 mg. ; los pescados: 220 mg; los guisantes: 130 mg.

Por debajo de los 100 mg. contiene: el pan: 92 mg. las patatas: 57 mg. ; el arroz: 44 mg. Dentro de las frutas las peras, los melocotones, y los albaricoques contienen una apreciable cantidad de fósforo.

La poca cantidad en calcio y la tasa elevada en fósforo en los pescados y el arroz, explican la frecuencia de las osteomalacias en la China, donde estos dos productos forman la base de la alimentación.

#### B. Absorción del fósforo.

La absorción del fósforo se cumple cuando se encuentra en estado de iones fosfatos  $PO_4 H^-$  o de  $PO_2 H_2^-$ , cuando el medio es alcalino y es suficientemente rico en fosfatasas.

La absorción depende de:

1. Ionización del fósforo
2. del pH
3. de las fosfatasas

#### 1. La ionización del fósforo.

La eficacia del fósforo es diferente, dependiendo del estado orgánico o inorgánico en el que se encuentra.

a. Fósforo orgánico. - Se pueden distinguir tres tipos de fósforo orgánico y cuya acción fisiológica está en función con la facilidad con la cual se hidroliza.

1. En los casos raros, donde el fósforo orgánico es rápidamente hidrolizable por el ácido clorhídrico del estómago, se comporta como el

fósforo inorgánico y puede formar con los cationes Ca, Mg, sales poco solubles pero asimilables.

2. Lo más frecuente es que el fósforo se encuentre unido a ciertos próteos, lípidos, o glúcidos, bajo la forma de esteres fosfóricos, en cuyo caso la hidrólisis es más lenta.

Tal fósforo no es practicamente modificado en la cavidad gástrica, solo una acción diastásica, intestinal, del tipo fosfatasa puede romper esta liazón y liberar el ion fosfato. Esta forma de fósforo es facilmente absorbible.

3. Ciertos cuerpos orgánicos, la fitina por ejemplo, desperdician una gran cantidad de fósforo no pudiendo ser asimilable por resistirse a toda hidrólisis.

b) Fósforo inorgánico. No es eficaz sino cuando el cation de insolubilidad, al cual está unido está, en una cantidad muy débil. Estos cationes son entre otros el calcio, el aluminio el magnesio, el bronce y el hierro.

Cuando el calcio no puede ser absorbido en los tramos altos del intestino y en particular cuando la vitamina D falta, se combina más abajo con el fósforo para formar el fosfato de calcio insoluble que es eliminado por las materias fecales.

El ion aluminio es utilizado terapeuticamente para reducir la cantidad de iones fosfatos absorbidos (SHORR).

## 2. El pH (la alcalinidad)

El pH es necesario para la absorción del ion fosfato, inactivándose las fosfatasas cuando el medio es ácido.

También para el fósforo debe de cuidarse que el pH esté vecino de la alcalinidad para ser liberado. Esta absorción básica del fósforo se lleva en un medio alcalino opuesta a la absorción del calcio que es en un medio ácido.

### 3. Las Fosfatasas. -

Este es un sistema enzimático. Probablemente las fosfatasas alcalinas del intestino que liberan las fosfatasas de diferentes uniones fosfóricas: glucofosfatasas, fósforo proteico, fosfolípidos.

## 2. LA ELIMINACION DEL FOSFORO.

### A. El fósforo urinario.

Lo mismo que el calcio, es eliminado en pequeñas cantidades por la orina (20 al 15 %) de los aportes se arrastran más del 30 % del fósforo ingerido y como los aportes fosfóricos son el doble de los aportes cálcicos, habrá en las orinas seis veces más fósforo que calcio. Un sujeto que absorbe un gramo de calcio tendrá 100 miligramos de calcio en las orinas y alrededor de 500 a 600 miligramos de fósforo.

Esta cantidad es, en realidad, muy variable, dependiendo de factores muy susceptibles de influenciar la reabsorción tubular del fósforo. Esta reabsorción está bajo la dependencia de factores metabólicos, endocrinos y tubulares.

Factores metabólicos. - La reabsorción del fósforo está grandemente influenciada por los aportes de fósforo.

Si los aportes de fósforo disminuyen, la reabsorción de fósforo por el riñón aumenta. Las células renales retienen casi todo el fósforo que se filtra por el glomérulo; CRAWFORD y COLL, dicen que experimen-

talmente la relación fósforo absorbido sobre el fósforo filtrado, se aproxima a la mitad, siendo lo normal que se encuentra por debajo de la primera, puesto que solamente una pequeñísima cantidad de fósforo filtrado se encuentra en la orina. Inversamente, la reabsorción renal del fósforo es más reducida en tanto que los aportes de fósforo aumentan.

La eliminación del fósforo está no solamente en función de los aportes, sino también de la presencia en el líquido tubular:

- a) De ciertos ácidos aminados, como la glicocola y la alanina
- b) De la glucosa

La acidosis que provoca, como se ha visto, la eliminación del sodio y de otras bases como potasio y calcio, entrafía por un mecanismo complicado la salida de fósforo constituyendo una parte muy importante de los ácidos urinarios.

Factor glandular. - Nosotros veremos más adelante que la hormona paratiróidea reduce la reabsorción del fósforo e interviene en primerísimo plano en la regulación de la fosfaturia.

El AT 10 disminuye igualmente la reabsorción del fósforo, pero en un grado menor.

La acción de la vitamina D, sobre la eliminación del fósforo es mucho menos fuerte que la del AT 10. El papel de las esteroides hormonales sobre la eliminación fosfórica es mal conocida.

Factores tisulares. - La alteración del tejido renal puede disminuir la excreción de los fosfatos, en la glomerulonefritis, o aumentar ésta excreción por insuficiencia de la reabsorción y en los tubulus renales.

## B. EL FOSFORO FECAL.

En las heces se encuentra alrededor del 60 % del fósforo ingerido. Este fósforo fecal comprende de una parte el fósforo que ha escapado a la absorción intestinal, y de otra parte, el fósforo absorbido que vuelve a la luz intestinal.

La penetración del fósforo a través de las mucosas se hace en la parte inferior del intestino delgado, a nivel del ileon y su excreción por el contrario se produce a nivel del duodeno.

La figura esquematiza las profundas diferencias que existen entre la eliminación del fósforo y la del calcio.

## 3. EL BALANCE DEL FOSFORO.

El estudio del balance fosfórico presenta el doble interés de indicarnos las necesidades del fósforo y segundo de aportarnos las indicaciones precisas sobre los balances del calcio y nitrógeno.

### NECESIDADES DEL FOSFORO EN EL ADULTO, DEL NIÑO Y DE LA MUJER

En el adulto. - El balance es equilibrado, es decir, que nos permite establecer que el aporte mínimo por debajo del cual el balance se transforma negativo es alrededor de 700-800 mg para un adulto de 70 kg.

En el niño. - La excreción del fósforo es inferior a los aportes. El balance del fósforo es positivo. Esto se explica por las necesidades metabólicas energéticas y enzimáticas del crecimiento; se considera que el aporte mínimo de fósforo debe ser de 1.3 gr.

En la mujer embarazada. - El balance del fósforo es igualmente positivo, el aporte mínimo es alrededor de 1.50 gr.

Durante la lactación. El régimen no debe ser inferior a 2.50 gramos.

#### 4. DISTRIBUCION DEL FOSFORO EN EL ORGANISMO.

El fósforo se encuentra en la sangre y en los tejidos.

a) Fósforo de la sangre. - En la sangre y los líquidos extracelulares se encuentran los iones fosfatos, que por intermedio de un sistema enzimático comprenden fosfatasas, fosforilasas, etc. tienen en equilibrio con las fosfatasas tisulares.

En la sangre, el fósforo existe bajo la forma inorgánica y orgánica.

1. El fósforo inorgánico. - La tasa del adulto es de 32 mg. o sea, de 2 m. E. Q. Mientras que persista el período del crecimiento esquelético activo, la tasa normal es más elevada 40 a 60 mg. Esta elevación puede ser debida a la hormona somatotropa que aumenta la actividad de los osteoblastos y por lo tanto de las fosfatasas. También explica probablemente la hiperfosfatemia en la acromegalia.

Hay hipofosfatemia cuando la tasa de los fosfatos está por debajo de la tasa mínima de 27 mg. ; e hiperfosfatemia cuando ésta llega hasta la tasa máxima de 40 mg.

Los fosfatos inorgánicos del suero son en la mayor parte ionizados. Tienen un pH de 7,4, el 80 % de los iones fosfatos están bajo la forma bivalente ( $\text{PO}_4\text{H}^-$ ) y el 20 % está bajo forma monovalente ( $\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ ). Estos fosfatos son enteramente ultrafiltrables.

2. El fósforo orgánico. - Comprende:

a. Los ésteres fosfóricos.

b. El fósforo de los fosfoamino lípidos, tipo lecitina, de los cuales el fósforo hace parte integral de la molécula.

La tasa de cada uno de estos fósforos orgánicos es más o menos alrededor de 50 mg. siendo la tasa total, es decir, de fósforo orgánico, de esterés fosfatos y de los fosfo-amino-lípidos de unos 150 mg con grandes variaciones.

En los glóbulos rojos, el fósforo inorgánico está poco más o menos en la misma cantidad que en el suero, es decir, alrededor de 30 mg.; pero el fósforo total es muy elevado 800 mg con variaciones de 350 mg., o sea, con máximo de 1.15 gr y un mínimo de 0.45 gr

b) El fósforo tisular. -

En la sangre, el fósforo está sobre todo, en unión con el Na ( $\text{PO}_4 \text{H Na}_2$  y  $\text{PO}_4 \text{H}_2 \text{Na}$ ), en el hueso, el fósforo se encuentra bajo forma de fosfato tricálcico y en los tejidos bajo forma de fosfato de K ( $\text{PO}_4 \text{HK}$  y  $\text{PO}_4 \text{H}_2 \text{K}$ ) y de compuestos fosfo orgánicos.

1. El fósforo oseo. -

En el hueso, el fósforo está en unión sobre todo con el calcio.

La cantidad total de fósforo en el organismo es alrededor de 650 gr. Los huesos y los dientes contienen alrededor de 500 gr. por 1 kilo de calcio. La relación Ca/P es de cerca de 2. Pero cuando todo el calcio (99 %) se fija sobre el hueso, el 74 % de fósforo unicamente está en el esqueleto.

Estas combinaciones forman los micro-cristales complejos que le sirven al hueso de papel mecánico, y de soporte y su función de reserva en iones, no solamente de calcio y de fósforo, sino también de magnesio y como se ha dicho después de los últimos años del sodio y más accesoriamente del potasio.

## 2. El fósforo celular.

El 20 % restante que no ha sido fijado por el hueso, juega un papel esencial en la constitución de la célula, en las combustiones y en el origen de diferentes funciones orgánicas.

a) El fósforo es uno de los elementos esenciales en la estructura celular.

- Del protoplasma: fosfoproteínas, fosfolípidos esteres como la lecitina y los fosfolípidos del centro
- Del núcleo- formando las nucleoproteínas.

b) Es indispensable en las combustiones hidrocarbonadas. Ninguna transformación glúcida es posible sin la presencia de una molécula de  $P_04 H_2$ - La fosforilización interviene enseguida en toda la cadena de combustiones de los glúcidos.

c) Juega igualmente un papel en las múltiples actividades celulares.

FUNCION ENERGETICA. - La mayor parte de la energía liberada por las diferentes combustiones es producida bajo la forma de Adenosin-Trifosfato o A. T. P.

FUNCION ENZIMATICA. - Se habla igualmente del papel DPN o difosforipirimidina-nucleótido en el transporte del hidrógeno. El ácido fosfórico tiene por otra parte un buen número de coenzimas.

FUNCION TAMPON. - La relación entre los iones fosfato mono y disódicos es uno de los modos de equilibrio del pH celular, extracelular y urinario.

## REGULACIONES HUMORALES Y TISULARES DEL METABOLISMO CALCICO

El metabolismo fosfocálcico está bajo la dependencia de tres

sistemas de regulación: el humoral, el óseo y las glándulas de secreción interna.

## I. REGULACION HUMORAL. -

La actividad del calcio está en función:

1. De las proteínas de la sangre
2. De la tasa de fósforo, como también de otros electrolitos
3. Del equilibrio ácido-base

Estudiaremos sucesivamente el papel de las proteínas, de los fosfatos y del pH.

1. Las proteínas. - El calcio, al contrario de los otros electrolitos, no se encuentra libre en el suero, no penetra a los hematies, pero se fija a las proteínas séricas, especialmente con la albúmina, en proporción media de 0.84 mg. de calcio por gramo de proteína.

Como solamente el calcio ionizado, es decir, el que se encuentra unido a las proteínas, es el biológicamente activo, se conocería su valor aproximadamente de la deducción de la medida del calcio total.

### Calcemias anormales sin significación patológica.

Una calcemia baja con proteinemia por debajo de lo normal, no tiene significación, pues la reducción de la calcemia puede ser debida a la disminución del calcio unido a las proteínas y que es biológicamente inactivo. Las hipocalcemias de las nefrosis no se acompañan de tetania, seguramente porque esta hipocalcemia lleva una fracción combinada a las proteínas que son muy bajas, siendo probable que el calcio ionizado quede normal.

Calcemias patológicas de apariencia normal.

Si el calcio queda en 100 mg. cifra normal con una proteinemia baja es que hay en realidad elevación del calcio ionizado.

Si con la misma cantidad de calcio, 100 mg. , hay una proteinemia elevada, significa por el contrario, que la calcemia está reducida. En el curso de ciertas osteosis hiperparatiroides, la calcemia no está casi aumentada puesto que las proteínas son bajas.

El calcio, unido a estas proteínas, es reducido disminuyendo por lo tanto el calcio total (ALBRIGHT).

2. El fósforo y los otros electrolitos.

A. Calcio y fósforo. La sangre puede ser considerada como una solución de sales fosfocálcicas. Esta solución se encuentra sometida a las leyes de las sales poco solubles, es decir que el producto:

Calcio ionizado x fosfato ionizado es una constante



Esto tiene su explicación en la clínica pues en cuanto hay una modificación en la tasa de uno de estos iones, se implica un cambio en la tasa del otro. La hipofosfatemia entraña hipercalcemia, como por ejemplo, en el hiperparatiroidismo.

La hiperfosfatemia se acompaña de hipocalcemia como por ejemplo en la tetania.

Estas modificaciones sanguíneas tienen su repercusión sobre el fosfato cálcico, óseo, sea sobre los controles óseos o sobre la eliminación por el riñón del fósforo y del calcio.

La resultante humoral, resultante del producto  $\text{Ca}^{++} \times \text{PO}_4 \text{H}^{--}$  está mantenida gracias a las modificaciones que se producen a nivel de la fase sólida, es decir del fosfato tricálcico. Existe, pues, una relación constante entre el calcio y el fósforo, gracias a la disolución de los cristales del hueso (decalcificación) o lo contrario, cuando hay precipitaciones fosfo-cálcicas. La corrección es no solamente ósea, sino también renal y los aportes y las necesidades de calcio y fósforo requieren su importancia, el riñón interviene a su vez, gracias a las influencias del paratiróides, reduciendo y aumentando las reabsorciones, sobre todo de calcio.

Esta triple regulación humoral, ósea y renal, puede ser trastornada, cuando se encuentra a la vez hiperfosforemia e hipercalcemia. En ciertas insuficiencias renales o en hiperavitaminosis D, el calcio y el fósforo no pueden ser rápidamente fijados sobre el hueso, eliminándose por los riñones precipitaciones fosfocálcicas que se producen en los tejidos.

B. El calcio y los otros cationes. - Se admite, después de los trabajos de J. LOEB que existe una relación entre los cationes monovalentes y los cationes bivalentes.

La irritabilidad neuro-muscular aumenta por el potasio y de una manera más aparente por el sodio y disminuye por el calcio y por el magnesio.

$$\text{Excitabilidad neuromuscular} = \frac{\text{K} + \text{Na} +}{\text{Ca}^{++} \text{Mg}^{++}}$$

### 3. El equilibrio ácido-Base.

La ionización cálcica está en función de la acidez: Normalmente, el

medio sanguíneo tiende hacia la alcalinidad, estando en relación con el punto isoeléctrico de las proteínas. Estas tienen un carácter ácido y como tales son capaces de fijar el calcio. Pero si el pH sanguíneo tiende a la acidez, la proteína pierde sus propiedades ácidas junto al medio ambiente y transformándose alcalina, fija las valencias ácidas y despreja las bases, quedando el calcio libre y por lo tanto en forma iónica.

Si es verdad la estricta relación que tiene con las proteínas sanguíneas, es igualmente importante la relación que tiene (el calcio) con las proteínas tisulares, especialmente el tejido óseo - Tanto más valencias ácidas acumulen en la sangre habrá más calcio libre ionizado.

Al contacto con el hueso, la acidosis libera una parte de calcio del fosfato de calcio aumentando por lo tanto el calcio ionizado.

Por lo tanto, diremos que la acidosis aumenta el valor  $[Ca \times P]$ .

Las modificaciones del pH, la tetania. La reducción del pH entraña rápidamente un aumento del calcio ultrafiltrable ionizado, pudiéndose comprender la ausencia de la tetania cuando hay calcemias tan reducidas como en la acidosis renal e inversamente la facilidad con la cual la alcalosis por hiperpnea se complica de tetania en las espasmofilias.

Sin embargo, para Mc LEAN, las variaciones del pH sanguíneo son demasiado débiles en la patología para modificar la constante del producto de solubilidad. El mismo CARTIER encuentra que en un pH de 7, el hueso se demineraliza muy poco sentando la hipótesis que la acidosis provoca la demineralización por otros mecanismos; nosotros veremos a éste respecto el papel del riñón y del hiperfuncionamiento paratiroidiano. En resumen, la actividad del calcio ionizado aumenta

por la acidosis y está en razón inversa de la tasa de las proteínas, del fósforo y más accesoriamente, del potasio.

$$\text{Ca ionizado} = \frac{\text{Acidosis}}{\text{Proteínas} + \text{P} + \text{K}}$$

## II. REGULACION TISULAR DEL METABOLISMO CALCICO.

Para comprender el papel del hueso en el metabolismo del calcio y del fósforo, es necesario que abordemos su composición:

1. Composición del hueso. - El hueso está compuesto de una trama orgánica, sobre la cual se fijan los mismos cristales de las sales de calcio y fósforo.

Estudiaremos:

- A. La trama orgánica
- B. Los compuestos minerales.

A. LA TRAMA ORGÁNICA. Está compuesta de fibras y células de tejido conjuntivo, capaces de fijar el calcio y el fósforo. Este tejido conjuntivo que tiene la propiedad de calcificarse, es llamado tejido osteoide, por los histólogos y oseína por los bioquímicos.

1. La sustancia fundamental. - Está formada de mucopolisacaridos.

ANALISIS QUIMICO. - Los mucopolisacaridos están formados por la mucina, la condroitina y el ácido hialurónico.

Mucina y condroitina. - Están constituidas por la asociación de una proteína y de un grupo prostético.

La proteína es una escleroproteína que por calentamiento en la autoclave dan lugar a una gelatina.

El grupo prostético es un otopolimero de un grupo químico formado por la unión del ácido glicurónico con una exosa.

El ácido hialurónico se diferencia de la mucina y de la condroitina, entre otras modificaciones, por la ausencia del ácido sulfúrico.

## 2. Las fibras conjuntivas. -

LAS CELULAS. - Las células originales se transforman en osteoblastos y osteoclastos, y ultimamente cuando el hueso se forma, en osteocitos.

### a. LOS OSTEOLASTOS. -

Morfología. - Los osteoblastos se encuentran en los rebordes de las láminas óseas, bajo la forma de una fila única y continua. Son altos, cuando el hueso se forma, bajos y separados sobre el hueso anciano.

Aparecen muy oscuros, pues su protoplasma es muy basofilo y su núcleo muy rico en cromatina. El protoplasma contiene un abundante condrioma.

El núcleo excéntrico del lado opuesto a la trabécula ósea, encierra un voluminoso nucléolo.

Papel de los osteoblastos. - Se ha dicho habitualmente que son los que producen la oseína y la fosfatasa alcalina. Su papel es en realidad muy complejo. Parece en efecto, que constituyen una gran parte de los elementos indispensables para la edificación de la sustancia fundamental para las combustiones y otras funciones.

Se comprende por el estudio bioquímico de los osteoblastos, que su alteración, especialmente la osteoporosis, entraña modificaciones profundas:

1. De la estructura de la sustancia fundamental
2. De las combustiones (insuficiencia en glicógeno y citocromooxidasa)
3. En las actividades enzimáticas y especialmente fosfatásicas.

b. LOS OSTEOCLASTOS. -

Morfología. - Los osteoclastos son células gigantes, multinucleadas y de forma muy irregular. Su citoplasma es acidófilo.

Génesis de los osteoclastos. - Los osteoclastos provienen de la célula mesenquimatosa directamente o indirectamente por intermedio de los fibroclastos o de los reticulocitos.

Papel de los Osteoclastos. - El papel de los osteoclastos ha sido objeto de muy diversas discusiones. Tienen a su cargo la reabsorción ósea.

c. LOS OSTEOCITOS. - Los osteocitos son pequeñas células fusiformes, que recuerdan los fibrocitos. Su citoplasma es ligeramente basófilo, conteniendo pequeñas gotas de grasa y un condrioma abundante. El núcleo es central con la cromatina en coma. No se le observan mitosis. Se encuentran situados dentro de la sustancia ósea calcificada. Alojados en cavidades, en forma ovular, se anastomosan las unas con las otras y se introducen en los canaliculos óseos que irradian en todas direcciones.

B. EL REVESTIMIENTO MINERAL.

Sobre la sustancia fundamental modificada del tejido conjuntivo u oseina se deposita la trama inorgánica, sobre fondo fosfocálcica.

El simple análisis nos permite establecer groseramente la naturaleza química y la cantidad de los diferentes iones que entran en la composición mineral del hueso: sabemos mucho menos de la proporción exacta de las sales que la constituyen.

Nosotros veremos:

1. La composición química global: El hueso contiene alrededor del 25 % de H<sub>2</sub>O, 30 % de materia orgánica y 45 % de materia mineral.

1) La repartición del H<sub>2</sub>O es muy desigual:

18 % en los huesos largos (fermur y húmero)

40 % en la columna vertebral, costillas y hueso ilíaco.

Este agua del esqueleto es rápidamente intercambiable como EDELMAN lo ha demostrado gracias al DEUTERIO.

2. El material orgánico se compone de 3,55 % a 5,09 de nitrógeno, esta tasa se eleva con la edad.

3. El material mineral se reparte de la siguiente manera (en relación con 100 gr de hueso seco)

Calcio                    16.5 a 20.8 %

Fosfato                   5.5 a 8.9 %

La relación Ca/P se establece entre 2,10 y 2.80 %

La relación Ca/N está entre 3,9 y 4,8 % y parece medir el grado de demineralización del hueso, de manera más exacta que la relación P/N que es de 1,5 a 2.

La actividad fosfotásica varía de 0.20 a 0.80 unidades Bodansky por gramo de sustancia ósea, pudiendo aumentar con la edad, con máximo hacia los 40, 50 años.

El hueso, reserva de sodio y de potasio. BERGSTRÖM ha demostrado que existe en el hueso una reserva importante de sodio y de potasio.

Pero, mientras que autores como SHOHL no encuentran más de 20 grs de sodio en todo el esqueleto, EDELMAN muestra que hay alrededor de 60 gramos, es decir, otro tanto que en el resto del organismo.

Los procesos que presiden la repartición de sodio del hueso son aun mal conocidos. Es así, como en el Addison, cuando los líquidos extracelulares son pobres en sodio, el tejido óseo, que no es sino un apéndice del tejido conjuntivo está sobrecargado, por el contrario, en sodio.

La cortisona invierte estas anomalías y empobrece el sodio del hueso, como lo hace igualmente con el calcio. Este sodio de origen óseo, no es siempre eliminado y contribuye probablemente a la constitución de edemas cortisónicos.

LICHTWITZ con PARLIER y DELAVILLE han mostrado que ciertos edemas cortisónicos no podían ser explicados por una retención de sal y agua exógenas puesto que el peso de éstos sujetos edematosos, no aumentaba proporcionalmente por la retención hidrosódica intersticial.

El hueso contiene igualmente, según BERGSTRÖM, una cantidad apreciable de potasio, 35 mEq en la rata joven, 19 mEq en la rata adulta.

## 2. Proporción en las diferentes sales.

1. Los fosfatos. - El fosfato tricálcico  $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3\text{H}_2(\text{OH})_2$  representa los dos tercios (74,4 %) del mineral total. Los otros fosfatos son el fosfato disódico (2,44%) y el fosfato trimagnésico (0.92 %)

2. Los carbonatos. - El carbonato de calcio se encuentra en un 10.3 % y solamente en 1.2 % de carbonato de magnesio.

3. Las sales orgánicas. - Se encuentra el calcio unido también a sustancias orgánicas: ácido cítrico, láctico y sobre todo proteínas.

El citrato de calcio tiene una tasa de 2 %. El lactato de calcio se encuentra únicamente en una cantidad de 0.19 %. Calcio y fosfatos se encuentran unidos, en importante proporción, a las proteínas (0.72 %). Es necesario, igualmente, tener en cuenta los oligoelementos: zinc, bario y sobre todo estrombiun, que activan las precipitaciones cálcicas.

## PAPEL DEL HUESO EN LA REGULACION CLASICA.

Después de haber visto que el calcio aportado por la sangre, está prácticamente todo fijado en razón de las propiedades particulares de una sustancia protéica, la ~~origina~~ que parece producirse al contacto del hueso, con altas concentraciones de fósforo, los puntos de partida de las precipitaciones cálcicas. Si bien es cierto que la osificación aparece como el resultado de un proceso doble, de una parte la fijación de iones cálcicos, y de otra parte de la formación y depósito de cristales de fosfato tricálcico.

### A. Afinidades de la sustancia fundamental por el calcio.

Se puede tener una idea precisa, acerca de esta afinidad de la sustancia fundamental por las sales de calcio, después que su existencia ha sido ilustrada por la cromatografía, los implantes de cartílago y su mecanismo precisado por las auto-radiografías.

### Fisiopatogenia de la afinidad de la sustancia fundamental por el calcio.

Son mal conocidas las modificaciones de la sustancia fundamental, que tienen como consecuencia la fijación cálcica, sin embargo, cuando se decalcifican los huesos largos, la sustancia fundamental despojada de su revestimiento mineral se coloca metacromáticamente, lo que significa que ella posee numerosas valencias ácidas libres. Cuando la matriz ósea está casi calcificada, pierde sus propiedades metacromáticas, pudiendo ser debido a la unión de valencias ácidas con el calcio.

Por las auto-radiografías del hueso en ratas, hechas unos días después del nacimiento y después de la infección de sulfato marcado ( $S_{35}$ ), se localiza en la unión diafiso-epifisaria, en el sitio donde se produce la maduración y el principio de la osificación.

B. Las precipitaciones fosfo-cálcicas. -

Lo que diferencia el hueso de los otros tejidos, es que los electrolitos, en lugar de combinarse simplemente a las proteínas, forman otros pequeños precipitados que son los microcristales de fosfato tricálcico.

De éstas consideraciones, evidentemente complejas, emergen sin embargo un cierto número de ideas simples, que nos permiten comprender mejor el mecanismo de la mayor parte de las decalcificaciones.

1) La primera es que el factor mineral juega un papel muy reducido y que, fuera de algunas osteomalacias, por insuficiencia de la absorción fosfocálcica, de origen gastro-intestinal, o por exceso de eliminación, por alteración anatómica o funcional del riñón, hay siempre bastante fósforo y calcio para mineralizar la trama orgánica. Son las modificaciones de la parte viviente del hueso, que dan origen a la mayoría de las osteopatías (osteoporosis).

2) La segunda noción que se deduce, es la necesidad de distinguir en el estudio funcional de la trama orgánica:

- De una parte, el papel de los mucopolisacáridos, es decir, del estado físico-químico de la sustancia fundamental.

- Y de otra parte, el de las enzimas de precipitaciones fosfocálcicas, es decir, el estado funcional de los osteoblastos.

Es probadamente por su acción, tanto sobre la sustancia fundamental, tanto sobre los osteoblastos, que actúan factores tan diferentes como las vitaminas D y C, las hormonas paratiroides, esteroides, somatotropa, tiroidea, el sistema vegetativo, el movimiento o la inmovilización.

### CAPITULO III.

-----

#### METODO Y TECNICAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO DE LOS BALANCES CALCICOS

-----

- A. La recolección de las heces y de las orinas.
- B. Método de dosificación en las orinas.
- C. Dosificación del calcio en las heces.
- D. Representación gráfica de los balances cálcicos.

-----

#### A. LA RECOLECCION DE LAS HECES Y DE LAS ORINAS.

Los enfermos sobre los cuales han sido practicados los balances cálcicos, se encontraban hospitalizados y fueron objeto de una vigilancia particular. Se les prohibió aceptar cualquier alimento distinto del que les proporcionaba el servicio de dietética.

Los pacientes estaban sometidos a un régimen estrictamente pesado. La cantidad de calcio de este régimen ha sido calculada, de acuerdo a las tablas de SHERMAN (1941) Todo lo que quedaba sobre el plato del enfermo después de comer, fué cuidadosamente pesado y la cantidad de calcio que contenía, deducida del aporte teórico del régimen, de tal manera que se conocía lo más exactamente que era posible el aporte real del calcio ingerido.

La recolección de las orinas y de las heces no se comienza sino después de haber sometido durante seis - días de régimen experimental al paciente. Siendo de importancia capital vigilar para que nada de las orinas o de las heces se pierda o desperdicie. Las heces y las orinas son recogidas por periodos de tres días. Como lo recomiendan MORELLE y STEENHOUT (1932), las orinas son conservadas en presencia de ácido clorhídrico (0.5 cc. de ácido clorhídrico por 100 cc. )

#### B. METODO DE DOSIFICACION EN LAS ORINAS

Para dosificar el calcio urinario ha sido utilizado el metodo de SHOHL y PEDLEY (1922).

##### Reactivos.

1. Acido sulfúrico concentrado.
2. Persulfato de amonio (cuidando de no tener contacto con el aire, investigar si éste reactivo no contiene nada de calcio.

3. Acido oxálico en solución al 2,5 %
4. Amoniaco concentrado.
5. Rojo de metilo (disolución de cg 2 de rojo de metilo en 100 cc de alcohol al 50 por 100.
6. Acido sulfúrico normal (aproximadamente) diluyendo 30 cc. de ácido sulfúrico concentrado hasta un volumen de un litro.
7. Permanganato de potasio 0.05 normal.

Técnica. En un ERLENMEYER de 250 cc se meten 100 cc de orinas no filtradas, se agregan 5 cc de ácido sulfúrico concentrado y tres o cuatro gramos de persulfato de amonio; se tapa la abertura del ERLENMEYER con un embudo y se caldea a la ebullición.

Se mantiene hirviendo durante una hora, o hasta que todo el persulfato se haya reducido y que el líquido no tenga ninguna espuma al agitarlo.

Después se añaden 10 cc de acido oxálico en solución al 2.5 % y se enfría el líquido al nivel de la temperatura del laboratorio. Se neutraliza entonces con amoniaco concentrado, y además con 3 gotas de la solución del rojo de metilo al 0.02 % en alcohol al 50 %, que sirve de indicador.

Se enfría otra vez la solución obtenida al nivel de la temperatura del laboratorio y si la solución se vuelve roja se la neutraliza otra vez. Se la deja reposar durante una noche.

El otro día, se filtra todo en un filtro duro pero sin calcio, de un diametro de 12 centímetros.

Se lava el precipitado y el ERLENMEYER tres veces con agua destilada, llenando cada vez 2/3 del contenido del filtro y dejando

escurrir el líquido completamente.

Se rompe el filtro en su centro y con agua destilada se arrastra el precipitado al frasco en donde se ha efectuado la precipitación. Se termina de lavar el filtro con ácido sulfúrico normal y caliente. El volumen final debe llegar aproximadamente a 100 cc. Se añaden 10 cc de ácido sulfúrico concentrado, se calienta todo hasta la temperatura de 70° o 80° y se gradúa la solución con permanganato de potasio 0.05 normal hasta que aparece una coloración rosa persistente durante quince segundos.

Se hace una medida de control sobre un testigo que contenía todos los reactivos utilizados.

La diferencia expresada en cc. entre la medida sobre las orinas y el testigo, indica el número de mg. de calcio que contienen los 100 cc. de orina analizada.

### C. DOSIFICACION DEL CALCIO EN LAS HECES.

Esta dosificación hecha según el método de CLARK y COLLIP modificado por GORTER y DE GRAAF (1956)

#### Reactivos.

1. Acido nítrico normal
2. Solución al 5 % de acetato de sosa
3. Indicador: disolución de 60 mg de verde de bromocresol y 75 mg. de rojo de metilo en 100 cc. de alcohol al 96°
4. Solución de oxalato de amonium al 4 %
5. Amoniaco diluido (2 cc de amoniaco líquido al 10 %) diluido en 100 cc de agua destilada.

6. Solución de cloruro de calcio al 25 %
7. Acido acético al 10 %.
8. Acido sulfúrico normal.
9. Permanganato de potasio 0.01 normal (es necesario prepararlo ex-temporáneamente desde una solución 0.1 normal de permanganato de potasio (3.161 g por litro) diluyendola con agua destilada.
10. Solución determinada de calcio que contiene estrictamente 5 m. eq. / litro. Se disuelven 140 mg. de Ca O (secado a una temperatura de 600°C) en 6 cc. de ácido clorhídrico normal calentándolos, por fin se añade agua destilada hasta que se obtiene un volumen de un litro.

Técnica. - Las heces de un período de tres días están homogeneizadas por medio de agua destilada, de tal manera que se obtiene una suspensión bien igual y de un volumen de 1.5 litro.

Se caldea a la ebullición durante cinco minutos, en un ERLLENMEYER una mezcla compuesta de 4 cc. de la suspensión de heces homogeneizadas y de 44 cc. de ácido nítrico normal. Después del enfriamiento, se echan el contenido del ERLLENMEYER en un frasco graduado y se añade agua destilada hasta que se tiene un volumen total de 100 cc.

Una parte de esta mezcla es centrifugada, poniendo un tubo de centrifugación 2 cc. del líquido sobrenadando y 2 cc de agua destilada.

En otro tubo de centrifugación se ponen 2 cc. de la solución marcada de calcio (5 m. eq/litro) y 2 cc. de una solución normal de ácido nítrico diluída al 4 %.

Por fin, en un tercer tubo, se ponen 2 cc. de la solución normal de ácido nítrico diluída al 4 % y 2 cc. de agua destilada.

En cada uno de los tres tubos, se echa una gota del indicador y el numero de gotas necesario de la solución de acetato de sosa para obtener el color del viraje, es decir gris oscuro. Despues, en cada tubo también se echan 2 cc. de la solución de oxalato de amonium.

Se mezcla en cada tubo muy prudentemente y se dejan descansar por lo menos una hora. Entonces, los tubos serán centrifugados durante diez minutos. Se pipetea muy prudentemente el líquido sobrenadando. A lo que queda en los tubos se añaden entonces 2 cc. de amoniaco diluído sin agitar.

Otra vez, es necesario de centrifugar los tubos y de pipetar después el líquido sobrenadando. Entonces se examinará el residuo para ver si no contiene ningun ion oxálico más, añadiendo a éste unas gotas de cloruro de calcio al 25 % y de ácido acético y se calienta a la ebullición. Si la solución permanece límpida, significa que el residuo fué bastante lavado; en el caso contrario, se volvera a lavarlo con amoniaco diluído.

Después de una última aspiracion con la pipeta del líquido sobrenadando en los tubos, se añade 1 cc. de ácido sulfúrico normal y se disuelve el residuo calentando lo al nivel de una temperatura aproximada de 80° C en baño de maría.

Después se gradúa la solución de permanganato de potasio 0. 01 normal, utilizando una pipeta graduada, hasta la aparición de una coloración rosa.

Durante la graduación, la temperatura del líquido no puede bajar demasiado.

Se calculan entonces de la manera siguiente:

- a) El número de cc. de permanganato utilizado para la suspensión de las heces.
- b) El número de cc. de permanganato utilizado para la solución marcada de calcio.
- c) El número de cc. de permanganato utilizado para el testigo (tercer tubo).

Entonces, la muestra analizada de la suspensión de heces contiene:

$$\frac{a - c}{b - c} \times 125 \text{ m. eq. de calcio por litro.}$$

#### D. REPRESENTACION GRAFICA DE LOS BALANCAES CALCICOS.

Para representar los balances, hemos utilizado el metodo recomendado por REIFENSTEIN, ALBRIGHT y WELLS (1945), ESTE contiene en la misma representación figurada, el balance, el aporte alimenticio de calcio, la excreción del calcio en las heces y la excreción cálcica urinaria.

Se construye el gráfico de la manera siguiente:

- 1) La ordenada demuestra la escala de calcio graduada en 100 mg por veinticuatro horas
- 2) La abscisa está graduada en períodos de tres días
- 3) Se traza una línea horizontal en cero, a partir de la cual se traza la columna de los aportes alimenticios y a partir de la cual será posible de medir el balance
- 4) El aporte está designado bajo la forma de una columna que partiendo de la línea de base, se dirige hacia el extremo inferior del gráfico.
- 5. La excreción está señalada, bajo la forma de una columna que partiendo por debajo de la columna de los aportes, asciende hacia el extremo superior del gráfico. La excreción fecal está marcada

por rayas que van en un sentido y la excrecion urinaria esta marcada por rayas que van en el sentido contrario.

Si el balance es equilibrado, la columna que señala la excreción llega exactamente a la línea de base, es decir, que la excreción es igual a los aportes. Si hay retención de calcio, es decir, si la excreción es inferior a los aportes, la columna que señala la excreción no subirá hasta la línea basal y quedará una zona blanca representando la retención. Si hay pérdida de calcio, es decir, si la excreción es superior a los aportes, la columna que representa la excreción subirá por encima de la línea basal y toda la superficie subrayada por encima de ésta línea, señalará la pérdida de calcio.

-----

CAPITULO IV.

METABOLISMO DEL CALCIO EN EL HIPERTIROIDISMO.  
-----

- A. Metabolismo del calcio en el Basedow común.
- B. Metabolismo del calcio en el Basedow de la castración y menopausia.
- C. Metabolismo del calcio en el Basedow del niño.

-----

## A. METABOLISMO DEL CALCIO EN EL BASEDOW COMUN.

1. Estado de la cuestión
2. Casos clínicos
3. Discusión

-----

En los capítulos anteriores, hemos tratado las generalidades del hipertiroidismo, del metabolismo del calcio y fósforo, y de las técnicas.

En este sub-capítulo, realizaremos un estudio de conjunto, es decir, de las posibles manifestaciones clínicas y alteraciones metabólicas, que relacionadas con la esfera cálcica se producen en el hiper tiroidismo banal.

### I. ESTADO DE LA CUESTION

AUB, BAUER, HEATH, ROPES y HUNTER (1929) han sido los primeros en demostrar que la excreción de calcio tanto fecal como urinario, está aumentada en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo.

ROBERTSON (1930) pone en evidencia que el exceso de la hormona tiroidea en el estado de tirotoxicosis, actúa sobre el riñón, disminuyendo el dintel del calcio, llevando a una disminución del calcio sérico y a un fuerte aumento de la excreción urinaria.

AUB, ALBRIGHT, BAUER (1932) muestran que la administración de tiroidina en los pacientes con hipoparatiroidismo, provoca una elevación de la excreción urinaria del calcio y del fósforo.

ALBRIGHT, BAUER, AUB (1931) demuestran que el aumento de excreción del calcio provocado por el tiróides no es sino el resultado de una acidosis.

PUGSLEY, ANDERSON (1932) sugieren que la excreción elevada de calcio fecal podría ser el resultado de la falta de absorción.

El aumento de la excreción del calcio puede ser considerable y llegar a cifras de siete veces la normal, como lo han visto ALBRIGHT, BAUER, ROPES y AUB (1929). Si la excreción de calcio y fósforo está fuertemente aumentada en el curso del hipertiroidismo, la tasa sanguínea es por el contrario estrictamente normal, como lo han visto Mc CULLAGH (1928), AUB, BAUER, HEATH y ROPES (1929), PUPPEL (1941) GROSS (1941) y SNAPPER (1949), PUPPEL, KLASSEN y CURTIS (1939) han mostrado que contrariamente a lo que pasa en la enfermedad de von RECKLINGHAUSEN, en el hipertiroidismo, la administración de una cantidad suficiente de calcio, puede modificar un balance cálcico negativo, en un balance cálcico positivo.

PUPPEL, GROSS, Mc CORMICK y HERDLE (1945) han mostrado que la vitamina D favorece grandemente en el hipertiroidismo el balance cálcico positivo. Esto lo ha confirmado LICHTWITZ (1954). SNAPPER (1939) ha descrito varios casos de hipertiroidismo donde la decalcificación extrema del esqueleto había provocado deformaciones y fracturas.

PUPPEL (1945) mantiene que debería de darse diariamente 3 mg de calcio para restaurar la cantidad de calcio disminuida.

## II. CASOS CLINICOS. -

He aquí las observaciones personales a través de las cuales hemos estudiado, en enfermos diagnosticados de hipertiroidismo banal:

- Los balances cálcicos
- La calcemia y fosforemia
- Y en los últimos 11 casos, las radiografías del cráneo.

### CASO I.

La señora Part. A . . De 32 años de edad, como consecuencia de una fuerte emoción sufrida hace tres meses, empieza a sentirse nerviosa, ansiosa, con insomnio. Siente palpitaciones al menor esfuerzo, no soporta ya el café cargado, el ruido le incomoda. Ha adelgazado 6,500 kg., suda de modo anormal y tiene temblores que la molestan bastante.

Al examen, el estado de nutrición es mediocre, 52,500 kg. por 1,66 m., tiene una exoftalmia moderada, con signo de De Grafe bastante acusado, la palpación del cuello revela la existencia de una hipopl~~a~~asia tiroidea moderada. El pulso está a 112 por minuto, la tensión arterial a 12/6,5, tiene un eretismo cardio-vascular intenso.

El examen hematológico es normal:

Hb. 91 p. 100

G.R. 4.620.000

G.B. 7,150

Formula leucocitaria: N 61

E 1

B O

L 32

M 6

El colesterol es de 151 mg. por 100 cc.

El metabolismo basal es de + 51%

La calcemia es de 10,3 mg.

La fosforemia es de 3,4 mg.

El balance cálcico, efectuados 3 períodos consecutivos de 3 días, muestra que es negativo (ver cuadro)

Después de una preparación operatoria por iodo, la enferma sufrió una tiroidectomía subtotal. Esta restableció rápidamente la salud de la enferma.

Después de dos meses, la exoftalmia desapareció, el pulso está a 76 por minuto, el metabolismo basal está a + 8 p. 100 y el peso subió a 58,7kg. En este momento, el porcentaje de colesterol es de 187 mg. p 100 cc. la calcemia está a 10,1 mg. y el porcentaje de fósforo está a 3,6 mg. El balance cálcico es de nuevo determinado.

Cuadro I.

Balance cálcico antes y después <sup>de la</sup> tiroidectomía en el caso I de hipertiroidismo

Período	Aportación de Ca mg.	Excreción de calcio (mg)			Balance mg
		urinar.	Fecal	Total	
Antes de operación					
1	817	212	756	968	-151
2	809	214	732	946	-137
3	825	228	725	953	-128
Dos meses después.					
1	842	142	636	778	+ 64
2	837	151	608	759	+ 78
3	830	149	630	779	+ 51

Así pues, bajo el efecto de la tiroidectomía a la vez que el hipertiroidismo desaparece, el balance cálcico de negativo se vuelve positivo. A pesar de ello, no se vé modificación del porcentaje de calcio y de fósforo de suero.

CASO 2.

La señorita C. - de 26 años de edad, siente que se vuelve nerviosa después de algunos meses, siente palpitaciones, adelgaza y suda abundantemente. Sus reglas han disminuido en abundancia, pero siguen siendo regulares.

Al examen, el peso es todavía satisfactorio con 57 kg. 300 para 1.61 m., existe exoftalmia moderada, con signo de De Graefe y signo de Stelwag, tiene temblor en los dedos en extensión, el cuello está deformado por un bocio de volumen moderado y de consistencia blanda.

El pulso late 116 veces por minuto, la tensión arterial está a 14/6,5 - existe eretismo cardio-vascular.

El examen hematológico da:

Ho 83 p. 100

G. R. 4.720.000

G. B. 6.250

Formula leucocitaria	N 62
	E 0
	B 1
	L 29
	M 8

Colesterol 135 mg p. 100

Calcio 9,7 mg

Fósforo 3,6 mg

El metabolismo basal es de + 38 p. 100

La enferma es puesta en observación y un balance cálcico es establecido tres períodos consecutivos de tres días.

El tratamiento médico es instituido llevando consigo 30 cg. por

día de Prominal y 300 mg. , después al cabo de dos meses 200 mg. de propil-tiuracilo.

Después de 3 meses, el estado de la enferma se mejoró bastante; ganó 1 kg. 800 y pesa 59.100 kg pero el temblor no ha desaparecido casi por completo y el pulso es todavía de 92 en reposo y la enferma siente todavía palpitaciones con el esfuerzo.

El metabolismo basal es de + 22 p. 100

El colesterol es de 158 mg. p. 100

La calcemia es de 3.8 mg.

En este momento, el balance cálcico es determinado de nuevo 3 series de 3 días consecutivos.

El tratamiento se prosigue con una dosis de 20 cg de Prominal y de 200 mg. , después 150 mg. de Propil-Tiuracilo.

Después de seis meses, la enferma está mucho mejor; ha ganado en total 6.300 kg. y pesa 63 kg. 6, el temblor ha desaparecido completamente, el pulso está en 72 por minuto y la enferma no tiene ya palpitaciones.

El metabolismo basal es de + 6. p. 100

El colesterol es de 176 mg. p. 100

La calcemia es de 9,6 mg.

La fosforemia es de 3,7 mg.

En este momento, una nueva serie de 3 balances cálcicos de 3 días es practicada.

He aquí un cuadro que da los resultados de los tres balances cálcicos en estos tres períodos:

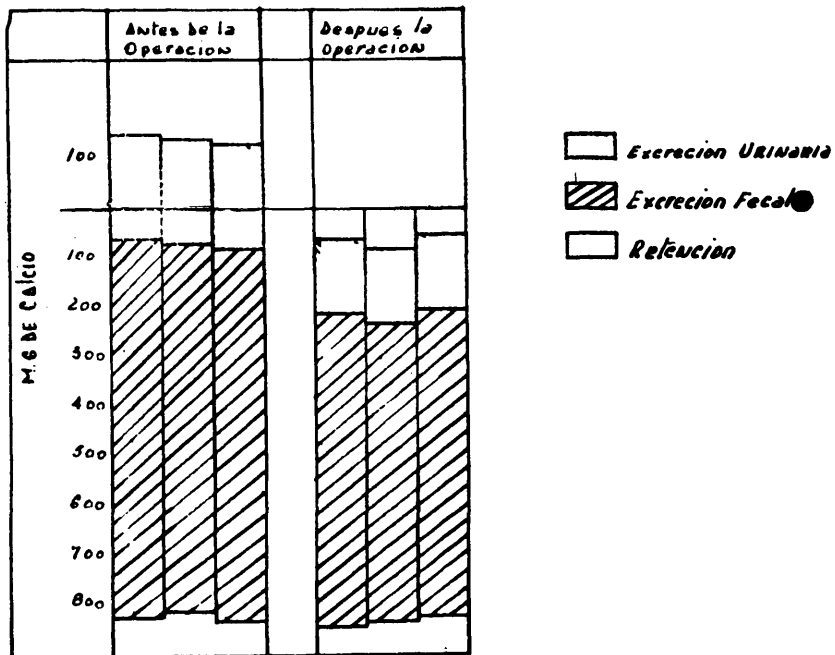
Cuadro 2.

Balances cálcicos del 2. caso de hipertiroidismo antes, después de 3 meses y después de 6 meses de tratamiento por el propil-tiuracilo.

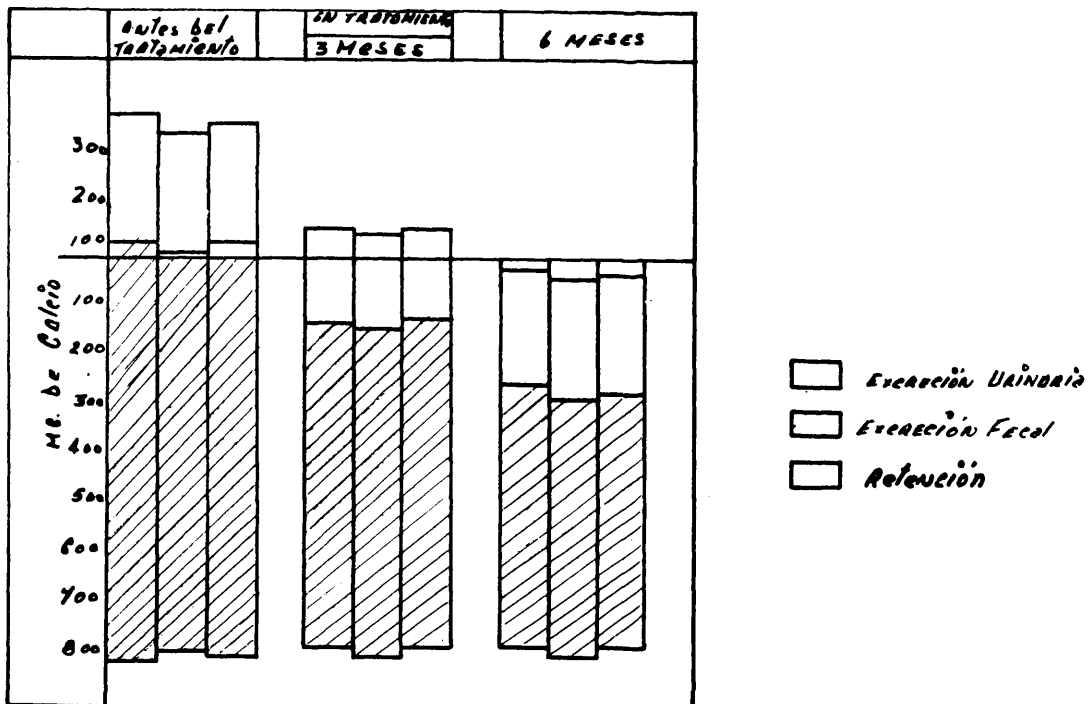
Período	Apor. de Ca Mg.	Excreción de calcio (mg)			Balance Mg
		Urinar.	fecal	total	
Antes de tratamiento					
1	802	262	832	1094	- 292
2	789	247	795	1042	- 253
3	793	231	834	1065	- 272
Después de 3 meses					
1	787	192	657	849	- 62
2	796	187	656	843	- 47
3	777	178	658	836	- 59
Después de 6 meses					
1	788	128	636	764	+ 24
2	802	142	618	760	+ 42
3	790	140	629	769	+ 31

En ésta enferma, conviene hacer notar que el balance fuertemente negativo antes del tratamiento, se majoró bastante que dándose debilmente negativo aún al cabo de 3 meses de tratamiento, cuando el hipertiroidismo no estaba mas que parcialmente reducido. Después de seis meses de tratamiento, cuando la enferma volvió a ser normotiroidea, el balance cálcico se ha vuelto ligeramente positivo.

La calcemia y la fosforemia se quedaron normales siempre en cada uno de estos tres períodos.



Caso Nº 1  
 Hiperparatiroidismo Benigno



Caso Nº 2 de BOSEBOW  
 BENIGNO

Caso 3.

La señora Cor. L. - De 28 años de edad, desde un parto hace seis meses, está nerviosa, adelgaza y siente palpitaciones; las ~~pl~~eglas son normales.

Al examen se nota la delgadez (52 kg. para 1 m 64) ~~ex~~oftalmia con signo de De Graefe, temblor de dedos en extensión, una hipertrofia moderada de la tiróides, una taquicardia en 108 por minuto, con eretismo cardio-vascular y tensión arterial en 13/7.

El examen hematológico da:

Hb. 86. p. 100

G. R. 4.540.000

G. B. 5.800

Formula leucocitaria N 59

E 2

B 0

L 32

M 7

Colesterol 152 mg. p. 100

Calcio 10,2 mg

Fósforo 3,7 mg

El metabolismo basal es de + 41 p. 100

El balance cálcico es determinado durante 3 períodos consecutivos de 3 días.

La enferma es sometida entonces a un tratamiento médico llevando 20 ~~mg~~ de prominal y 300 mg de propil-tiuracilo.

Después de cinco semanas de éste tratamiento, el estado de la enferma ha mejorado notablemente; la enferma ha ganado 3,2 kg. y pesa 55,2 kg. el pulso está en 80 por minuto, no hay eretismo cardio-

vascular, pero existen aun palpitaciones con el esfuerzo.

El metabolismo basal está en + 18 %

El colesterol está en 172 mg p.100

El calcio en 9,9 mg.

El fósforo en 3,4 mg.

En éste momento, el balance cálcico es de nuevo determinado, en 3 series de 3 días consecutivos.

El tratamiento se prosigue por una dosis de 20 cg. de Prominal y 200 mg de Propil-tiuracilo por día.

Después de cuatro meses, el estado se ha mejorado de nuevo; la ganancia ponderable (mejora de peso) es en total de 5,8 kg, el pulso en reposo es de 72 por minuto, el estado cardio-vascular es normal, ya que el pulso es de 72 por minuto, en posición de descanso.

El metabolismo basal es de + 3 p. 100

El colesterol es de 183 mg. p. 100

El calcio es de 9,8 mg.

El fósforo es de 3,4 mg.

El balance cálcico es de nuevo determinado tres veces en 3 series de 3 días consecutivas.

He aquí un cuadro que dá el resultado de las exploraciones del metabolismo cálcico.

### Cuadro 3.

Balances cálcicos del tercer caso de hipertiroidismo antes, después de seis semanas y después de cuatro meses del tratamiento por el Propil-Tiuracilo.

Períodos	Apor. de Ca (mg)	Excreción de calcio (mg)			Balance mg.
		Urinar.	Fecal	Total	
Antes tratamiento					
1	812	212	762	974	- 162
2	798	244	676	920	- 122
3	804	203	758	961	- 157
Después 6 semanas					
1	800	142	634	776	+ 24
2	787	157	588	745	+ 42
3	792	148	606	754	+ 38
Después 4 meses					
1	805	104	617	721	+ 84
2	812	92	644	736	+ 76
3	785	98	585	683	+102

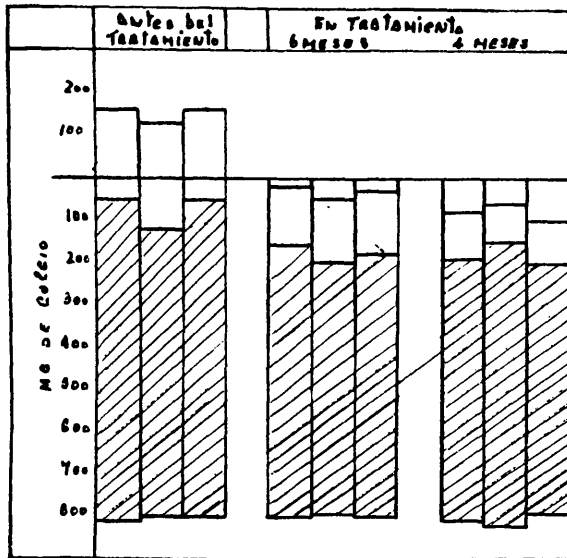
El balance cálcico de la enferma de negativo neto se ha vuelto positivo con la mejoría del estado y mejoría del peso de la paciente. Este balance era tanto más positivo cuanto el hipertiroidismo era más eficazmente combatido y el aumento del peso se acentuaba.




Estas modificaciones en el balance cálcico no están acompañadas de ninguna modificación de la calcemia o de la fosforemia.

Caso 4. -

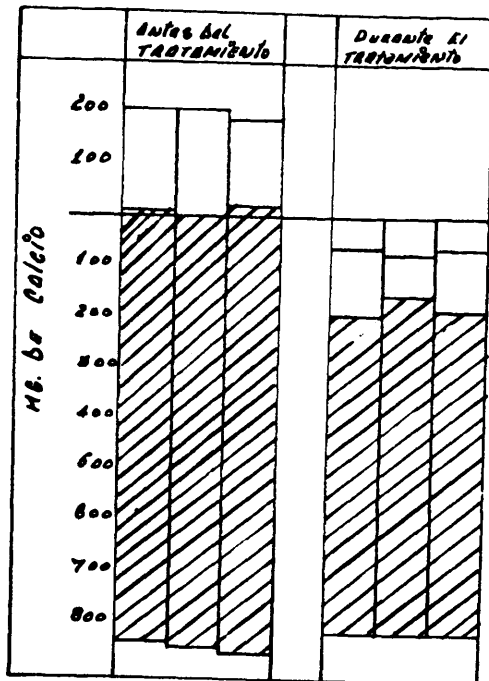
La señora Dev. O. - 39 años de edad, consulta por palpitations y una taquicardia aparecida hace seis meses aproximadamente y que va acompañada de adelgazamiento y una disminución en la abundancia de las reglas.




En el examen, existe un pequeño espasmo del elevador del párpado dando un brillo a la mirada sin verdadera exoftalmia; hay



-  Excreción Fecal
-  Excreción Urinaria
-  Retención

Caso 3 de Bessow Bond



-  Excreción Urinaria
-  Excreción Fecal
-  Retención

Caso N° 4

HIPERTIROIDISMO Bona!

un signo de De Graefe muy marcado, temblor de los dedos en extensión, una pequeña hiperplasia de la tiroidea. El pulso está en 116 por minuto, la tensión arterial en 12,5/4 con eretismo cardio-vascular. El estado de nutrición es satisfactorio (60,2 kg-1,66 m.)

La piel está húmeda; nada de anomalías del tractus genital.

El examen hematológico da los resultados siguientes:

Hb. 92 p. 100

G. R. 4.800.000

G. B. 7.050

Fórmula leucocitaria        N 62

E 0

B 0

L 33

M 5

Colesterol: 126 mg. p. 100 cc.

Calcemia: 9,6 mg.

Fosforemia: 3.5 mg

Metabolismo basal:        + 36 p. 100

El balance cálcico es determinado tres series de tres días consecutivos.

La enferma es tratada después con descanso, prominal con una dosis de 30 cg. por día y Propil-tiuracilo, con dosis, primeramente, de 300, después de 200 mg por día.

Después de tres meses, el estado de la enferma se ha mejorado netamente; pesa 63,4 kg y ha engordado pues 3,2 k., el pulso no está ya más que en 76 por minuto; no hay eretismo cardio-vascular, las

palpitaciones y el nerviosismo han desaparecido; el metabolismo basal está en + 9, p. 100.

El colesterol es de 182 mg. p. 100

La calcemia es de 9,8 mg.

La fosforemia es de 3,6 mg.

El balance cálcico es determinado de nuevo durante 3 series de 3 días consecutivos.

He aquí los resultados de las exploraciones hechas sobre el balance cálcico:

Cuadro 4.

Balances cálcicos antes y durante el tratamiento por el Propiltiuracilo en el caso 4. de hipertiroídes benigna.

Períodos	Apor. Ca (mg)	Excreción de calcio (mg)			Balance mg
		Urinar.	fecal	total	
Antes de tratamiento					
1	825	198	839	1037	- 212
2	832	212	828	1040	- 208
3	840	172	862	1034	- 194
Durante tratamiento					
1	812	128	622	750	+ 62
2	807	92	645	737	+ 70
3	809	115	636	751	+ 58

El balance cálcico, negativo en período de hipertiroídes, se ha vuelto positivo cuando ha sido combatida eficazmente, sin que haya habido modificación de la calcemia ni de la fosforemia.

Caso 5.

La señora Ver. L. - De 42 años edad, tiene un bocio desde la edad de 20 años, aparentemente dicho bocio no ha alterado su salud éste tiempo, pero desde hace cinco meses aproximadamente se ha vuelto nerviosa siente palpitaciones, ha adelgazado 6 kilos, no tiene apetito y suda más que antes. Sus reglas son regulares, pero han disminuido en abundancia un poco.

Al examen, el cuello está deformado por un bocio bastante voluminoso ya, en el cual se sienten unos diez núcleos. Hay exoftalmia poco importante con signo de De Graefe y temblor de los dedos. La piel es húmeda.

El estado de nutrición es mediocre, 56,3 kg. para 1,64 m.

El pulso es rápido, en 112. irregular, bastante golpeado, la tensión arterial está en 13/6,5. El electrocardiograma muestra una disociación auriculo-ventricular y una preponderancia izquierda.

El examen hematológico es normal

Hb. 87 p. 100

G. R. 4.480.000

G. B. 6.750

Fórmula leucocitaria            N 58

E 2

B 1

L 32

M 7

El colesterol es de 159 mg. p. 100

La calcemia es de 10,2 mg.

La fosforemia es de 3,8 mg.

El metabolismo basal es de + 42 p. 100.

El balance cálcico es efectuado 3 períodos consecutivos de 3 días.

Se decide practicar la tiroidectomía subtotal; es desarrollada sin incidentes; los balances cálcicos, por períodos de tres días, se empiezan de nuevo a partir del 6. día después de la intervención.

El 6.º día después de la intervención, la calcemia está en 9,8 mg. y la fosforemia en 3,7 mg.

El día 19.º después de la intervención, la calcemia está en 9,9 mg. y la fosforemia en 3,8 mg.

Dos meses después de la operación, el estado general se ha transformado y el M. B. está en - 2 p. 100.

He aquí un cuadro de la evolución del balance cálcico antes y después de la operación.

#### Cuadro V.

Evolución de los balances cálcicos en un caso de adenoma tóxico de la tiroídes antes y después de la operación.

Período	Aport. Ca mg.	Excreción cálcica en mg.			Balance mg.
		Urinario	Fecal	Total	
Antes operación					
1	802	242	872	1114	- 312
2	815	237	850	1087	- 272
3	783	212	872	1084	- 301
Después operación					
3	782	188	696	884	- 102
4	791	182	700	882	- 91
5	832	157	747	904	- 72
6	806	168	679	847	- 41
7	782	152	618	770	+ 12
8	812	151	622	773	+ 39
22	810	148	600	748	+ 62
23	778	129	598	727	+ 51
24	790	140	601	741	+ 49

El balance cálcico que era fuertemente negativo antes de la operación, se mejoró progresivamente hasta volverse ligeramente positivo, 3 semanas después aproximadamente de la operación y ser positivo 2 meses más tarde.

Estas modificaciones del balance cálcico no provocaron ninguna modificación de la calcemia ni de la fosforemia

#### Caso 6.

Pilar M. de la V. 22 años. Natural de Sigüenza (Provincia de Guadalajara), Vive en su pueblo en una casa de nulas condiciones higiénicas y poco confortable. Comida regular.

Antecedentes familiares: Padre muerto de accidente vascular cerebral (embolía) a la edad de 65 años. Madre vive sana. 3 hermanos sanos. En

su familia no hay antecedentes tiropáticos, ni otras endocrinopatías.

Antecedentes personales. - Nace de embarazo a término. Parto eutócico, Crecimiento y desarrollo psico-físico completamente normal. Enfermedades corrientes de la infancia. Anginas con mucha frecuencia. A los 17 años fué operada. Siempre ha sido muy nerviosa.

Enfermedad actual. - Hace unos ocho meses que se encuentra floja, como sin fuerzas en las piernas, Con mucho nerviosismo, que la mantiene en un estado de angustia, especialmente por las noches no pudiendo conciliar el sueño prontamente. Ha notado que ha perdido unos cinco kilos en los tres últimos meses. Siente de vez en cuando crisis de palpitaciones como si se le fuera a salir el corazón, le dura unos minutos. Tiene mucha transpiración. Al mismo tiempo, sus hermanos le notan que los ojos los tiene más salientes y con una mirada más brillante. También se nota que <sup>en</sup> el cuello le ha aparecido una especie de bulto difuso, que le molesta y le va creciendo despacio, pero siempre constantemente.

Examen clínico. - Enferma tipo II, en regular estado de nutrición, facies de angustia, mirada exoftálmica y brillante. Enferma muy nerviosa. A la inspección, se nota un cuello de acuerdo a su tipo, algo engrosado. A la palpación, se aprecia una glándula tiroides hiperplasiada, de consistencia blanda, que sigue los movimientos de deglución; se aprecia latido arterial. Dermografismo positivo.

Corazón: auscultación: arritmico-taquicárdico, se auscultan salvas de extrasístoles. Soplo sistólico en foco mitral. Pulso 98/minuto. T. A.12/9. Temblor acentuado en extremidades superiores. Hiperreflexia osteotendinosa.

Laboratorio. - Examen hematológico:

Hb: 87 %

G. R. : 4.300.000 (Valor globular: 1,01)

G. B. : 5.000

Fórmula leucocitaria: N 62

E 0

B 0

L 36

M 2

V. S. 3 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 198,37 mg. %

Colesterina libre: 68,80 mgs.

Esteres de colessterina: 129,37 mgs.

Relación:  $\frac{\text{esteres de colessterina}}{\text{colessterina total}} = 0,65$

Metabolismo basal: + 53 %

Calcemia: 14 mgs %

Calciuria: Grupo III de KETTING

E. E. G. Disfunción discreta de las estructuras de la base cerebral con hiperexcitabilidad cortical moderada.

Radiografía del cráneo: Ligera osteoporosis, se aprecia en región fronto-parietal y región occipital. Silla turca de tamaño normal.

Caso 7.

Mary Carmen G. G. 29 años. Soltera. Natural de Sama de Langreo (P. de Oviedo). Su residencia en Madrid, en casa higiénica y bien ventilada.

Antecedentes familiares: Padre muerto hace 15 años no se sabe de qué. Madre muerta hace 13 años de cancer en la garganta. 3 hermanos viven sanos. No se recogen antecedentes bociógenos o embriopáticos

dentro del árbol genealógico. La región de donde proviene es abundante en bocós.

Antecedentes personales. - Nace de embarazo a término, parto normal, lactancia materna hasta los 2 años; lenguaje, dentición, primeros pasos a su debido tiempo. Crecimiento y desarrollo psico-físico normal.

Vida genital. - Menarquia: 14 años, reglas cíclicas, tipo 3-4/28, sin amenorrea.

Enfermedad actual. - Consulta porque desde hace 5 años y sin encontrar una causa aparente que desencadenara el cuadro, se nota muy nerviosa y que los ojos se le han ido protuyendo muy lentamente pero siempre en forma progresiva.

Ultimamente, nota oleadas de calor que le suben por el cuello hasta la cara. Se ha acentuado mucho la transpiración tiene las manos siempre húmedas por un sudor molesto y pegajoso. Crisis de palpitations frecuentes que le duran cinco minutos y que le repiten casi a diario. Nota que ha disminuido de peso, aproximadamente 2 kilos en un mes. Aumento del apetito. Le ha aumentado de volumen el cuello. Su carácter ha cambiado encontrándose ahora muy angustiada y con gran depresión. - Tolera mejor el frío que el calor.

Examen clínico. - Peso: 54 kilos. Enferma tipo II, regular estado de nutrición, presentando fuertemente exoftalmia y con un facie con sensación de fatiga y cansancio. Signos de De Graefe- Enrth Moebius, positivos. Temblor fino de los párpados al cerrarlos (S. de Rosebarch). Cuello: bien conformado de acuerdo a su tipo. A la palpación, se nota una hiperplasia difusa de la glandula tiroidea, de consistencia blanda y que sigue los movimientos de la deglución. Signo y maniobra de Marañón.

Auscultación cardíaca: tonos apagados, arrastre poco perceptible en foco mitral.

Pulso: 96/ minuto. T. A. : 12,5/8

Abdomen: nada de particular.

Miembros superiores: temblor en ambos brazos, más acentuado en manos. Reflejos osteotendinosos exaltados.

Laboratorio: Examen hematológico:

Hb: 86 %

G. R. 4.400.000 (Valor globular: 0.98)

C. B. 7.600

Fórmula leucocitaria: N 67

E 1

B 0

L 30

M 2

V. S. 5 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 163,87 mgs.

Colesterina libr: 68,80 mgs.

Esteres colessterina: 95,07 mgs

Relación  $\frac{\text{Esteres colessterina}}{\text{Colesterina total}} = 0.65$

Calcemia: 14 mgs.

Calciuria: grupo III de KEATING

Glucemia basal: 1gr %

Exploración con isotopos radioactivos: Hiperfuncional, con hipercaptación: 52 %

Radiografía del cráneo: Demineralización de la bóveda. Signos de osteoporosis progresiva. No se aprecian calcificaciones intracraneales, silla turca de apariencia normal. Macizo facial Normal.

Caso 8.

Carmen F. C. 21 años. Soltera. Natural de Salices (P. de Cuenca).

Antecedentes: Padre: fallecido Madre vive sana. 3 hermanos más, sin nada patológico. Niega antecedentes endocrinológicos y enfermedades congénitas en sus ascendientes.

Antecedentes personales. - Nacida de embarazo y partos normales. Sarampión, enfermedades de la infancia. Anginas frecuentes.

Vida genital. - Menarquia: 15 años. Tipos 4-5/30. Con hiper y polimenorrea.

Enfermedad actual. - Desde hace dos meses y a raíz de un disgusto con su novio, empezó a sentirse muy nerviosa, muy cansada, con pérdida de fuerzas para el trabajo. Algo de disnea de esfuerzo. Notó que sus ojos se leprotuían, sentía palpitaciones, algunas veces tos, molestias al deglutir y un cierto aumento del volumen del cuello. Suda mucho y tiene siempre las manos muy húmedas. Tolerancia mejor el frío que el calor. Ha perdido tres kilos de peso.

Examen clínico. - Enferma tipo II, en regular estado de nutrición, algo asténica, con buena coloración de piel y mucosas, piel muy sudorosa. Facies basedowide. Ojos asimétricos, a diferente nivel, nistágmus, espontaneo. Mirada brillante, exoftálmica y sin parpadeo. Escleróticas blanco-azuladas. Signo de Stelwag y de De Graefe.

Cuello en concordancia non biotipo, con dermografismo positivo. Prueba de Marañoñ. De palpa un tiróides bilobulado de consistencia renitente y superficie nodular, se ausculta doble soplo en tiróides. Corazón: tonos acentuados, en foco mitral se aprecia soplo sistólico y arrastre presistólico.

Abdomen: se palpa hígado, un través de dedo, por debajo del reborde costal.

En extremidades superiores: se aprecia temblor marcado de las manos. Reflejos osteodendinosos exaltados. Peso 45 kilos. Pulso: 120/minuto. T.A. 11,5/6.

Laboratorio: Examen hematológico:  
Hb 91 %  
G. R. 4.740.000 (Valor globular: 0,97)  
G. B. 5.400  
Fórmula leucocitaria: N 57  
E 3  
B 0  
L 39  
M 1  
V. S. 12 mm (1<sup>2</sup> hora)  
Bilirubinemia total: 0.760 mgs.  
Bilirubina directa: 0,126 mgs.  
Bilirubina indirecta: 0.634 mgs.  
Curva de calcemia:  
Basal: 11,38 mgs; a los 30' no se registra; a los 60 minutos: 11.97 mgs. a los 120 minutos: 10.59 mgs  
Calciuria: Grupo IV de KEATING  
Metabolismo basal: + 58 %

Exploración con isótopos radioactivos: Hipercaptación con absorción uniforme.

Radiografía del cráneo: Normal.

Caso 9.

La señorita Rod. F. Fer. - De 22 años de edad, soltera, estudiante (Madrid).

Antecedentes familiares. - Madre: reumática. Padre: nervioso. Resto de familiares: sin ningún antecedente de endocrinopatía aparente.

Antecedentes personales: Nacida de embarazo normal, parto distócico, naciendo muy cianótica. Lactancia materna. Sarampión (1 año). Dentición y marcha: normal. Habló solo a los ocho años. Tosferina. Viruela. Anginas frecuentes. Dolores reumatóides en las articulaciones (aspirina mejora).

Vida genital. -Menarquia: 10, 1/2 años. Al principio, los períodos duraban seis días sin ningún ritmo. Ahora disminuyeron. Flujo amarillo.

Enfermedad actual. - Consulta porque siente que viene padeciendo desde la edad de seis años una sensación de opresión a nivel del cuello. Tiene nerviosismo e irritabilidad. Desde hace año y medio, las molestias se le han aumentado, teniendo también palpitaciones.

Metabolismo: ha perdido 10 kilos en cinco años.

A. Circulatorio: palpitaciones.

Psiquismo: la enferma es buena colaboradora en la exploración.

Muy emotiva. Caracter fuerte. Intranquila.

Examen clínico. - Enferma tipo **II-I**. Buen estado de nutrición. Mirada ligeramente exoftálmica, muy brillante. Retracción de los párpados superiores. Signo de De Graefe: positivo. Pupilas isocóricas. Cuello: corto- a la inspección se nota pulsación de las yugulares. Maniobra y signo de Marañón: +. A la palpación se aprecia en parte central un nódulo del tamaño de una almendra que sigue los movimientos de la deglución.

Auscultación: corazón; arrastre presistólico en foco mitral - tonos aumentados - taquicardia: 96 - T. A. 10,5/6,5 - Reflejos osteotendinosos: exaltados. Ligerísimo temblor en las extremidades superiores. Manos sudosas y húmedas.

Laboratorio: El examen hematológico es normal:  
Hb: 93 %  
G. R. 4.520.000 (Valor globular: 1.03)  
G. B. 4.800

Fórmula leucocitaria: N 51 %  
E 2%  
B 0%  
L 46%  
M 1%

Colesterina total: 189,75 mg.

Colesterina libre: 73,10 mg. %

Esteres de colessterina: 116,65 mg. %

Relación:  $\frac{\text{Esteres de colessterina}}{\text{Colesterina total}} = 0,61$

Metabolismo basal: + 20%

Calcemia: 11,27 mg.

Calciuria: tipo III de KEATTING

Balance negativo.

Curva de Glucemia:

Basal: 1.06 gr. % - 30 minutos: 1,12 g. %

60 minutos: 1.25 g. %

Radiografía del cráneo en proyección lateral: Cráneo: mesocéfalo, sin alteraciones estructurales de la bóveda. Neumatización y desarrollo normal. Silla turca de forma redondeada pequeña.

Caso 10.

Manuela A. de 36 años. Casada. Natural de Pozoblanco (Córdoba)

Antecedentes familiares: Padre muerto de derrame cerebral. Madre: vive y padece de hipertensión. 7 hermanos: uno muerto de probable proceso cístico agudo. Los otros hermanos son sanos.

Antecedentes personales. - Nace de parto eutócico. Alimentación materna. Primeros pasos, palabras y dentición en época normal. Tifoidea. Pulmonía.

Vida genital. - Menarquia: 14 años. Tipo 4/23. Reglas rítmicas, sin trastornos. Embarazos normales. Partos tardíos.

Enfermedad actual. - Hace dos años que empieza con flojedad, pérdida de peso, diarrea. Siempre ha sido nerviosa. Hace un año empezó a notar los párpados hinchados y cefaleas. En esta época le dolía la nuca y consultó a un médico que le diagnosticó bocio. Hace meses que se le acentúan sus molestias, se siente con mucha angustia. Transpira mucho y tiene mucho temblor en manos y piernas. Ha perdido diez kilos de peso desde el comienzo de la enfermedad. Tiene deposiciones líquidas tres o cuatro diarias.

Examen clínico. - Enferma tipo II, con buena coloración de piel y mucosas. Exoftalmos bilateral. Temblor de párpados al cerrar los ojos. Signo de De Graefe: +.

Cuello: no se palpa tiróides, no hay adenopatías.

Corazón: soplo sistólico en punta. Respiratorio: normal.

Pulso 84/minuto. T. A. 13,5/5. Ligera exaltación de reflejos osteotendinosos.

Laboratorio: Examen hematológico:

H. B. : 90 %

G. R. 4.850.000 (Valor globular: 1.00)

G. B. 15.700

Fórmula leucocitaria: N 66%

E 4 %

B 0%

L 30%

M 2%

V. S. 5 mm (1<sup>ra</sup> hora)

Curva de glucemia:

Basal 0,94 grs. ‰. 30 minutos: 1,25 gr.; ‰

Colesterina total: 198,37 mgs ‰

Colesterina libre: 77,40 mgs ‰

Esteres de colessterina: 120,97 mgs. ‰

Metabolismo basal: + 53%

Calcemia: 11 mgs

Na: 346,6 mgs ‰

K: 19,9 mgs ‰

17 Cetosteroides: 8,33 mgs. por 24 horas.

Radiografía de cráneo: normal

#### Caso 11

Ana M. P. 34 años. Natural de Don Benito (Badajoz) ocupación: servicios domésticos. Viuda.

Antecedentes familiares: Abuela materna: muy nerviosa, temblor generalizado a todo el cuerpo, murió de avanzada edad. Padre: Muerto de accidente a los 42 años. - Madre vive: de 52 años, con dolor de piernas. Marido fusilado por cuestiones políticas. 4 hermanos, uno de ellos ha tenido alteración mental.

Antecedentes personales. - Nace de embarazo a término. Parto eutócico. Lactancia materna. Colitis frecuentes. Paludismo hace 14 años. Cuando tenía 18 años le cayó una teja en la cabeza que al palparse con la mano y verse la sangre en ella se asusto mucho y empezó a gritar con grandes alaridos. A los dos o tres días del accidente, no tenía ganas de comer y le dolía el estómago.

Vida genital. Menarquia: 15 años. Tipo 3/28. Hipermenorrea.

Flujo muy abundante. Se caso a los 23 años. Vida marital no hizo más que unos días, a los pocos días de casarse estalló la guerra civil y movilizaron a su marido. Estuvo durante 17 meses en estado de alarma y de intranquilidad. Cuando le avisaron el fusilamiento de su marido sufrió un fuerte ataque de nervios. Muchas veces, sin saber por qué, se pone triste y siente la necesidad de llorar.

Enfermedad actual. - Hace seis años, cuando llegaba la hora de la comida, empezaba a sentir un dolor en el estómago que desaparecía con la ingestión de alimentos. Siente ardor de estómago y eructos ácidos. Cefalea continua en región frontal. Tiene palpitaciones. Cuando se excita esta muy nerviosa, con diarrea. Ha perdido bastante peso.

Examen clínico. - Sin exoftalmos. Temblor intenso de los párpados, al cerrar los ojos. Cuello: ligera hiperplasia tiroidea. Corazón: se ausculta arrastre presistólico en foco mitral. Pulso: rítmico: 80/minuto. Tensión arterial: 13/85 Extremidades superiores: temblor fino en ambas manos.

Laboratorio: Examen hematológico:  
Hb: 97 %  
G. R. 4.250.000  
G. B. 4.400 (Valor globular: 1,07)  
Formular leucocitaria: N 58  
E 2  
B 0  
L 36  
M 4

V. S. : 9mm. (1<sup>o</sup> hora)

Colesterina total: 189,75 mgs %

Colesterina libre: 73,10 mgs %

Relación  $\frac{\text{Esteres de colessterina}}{\text{Colessterina total}} = 0.61$

Calcemia: 12 mgs %

Metabolismo basal: + 32%

Calciuria - Grupo III de KEATTING

E. E. G. Muestra una actividad eléctrica cerebral de pequeño voltaje, ritmo alfa rápido y ritmos de distribución difusa. Este tipo de registro suele observarse en los estados hipertiroideos.

Radiografía del cráneo. - Diagnóstico: Mesocéfalo. No hay alteraciones estructurales en base. Ligera reabsorción de la taola externa a nivel del vertex con imagen espicular en ce pillo. No se aprecian calcificaciones intracraneales. Silla turca normal.

Caso 12. -

Juana M. G. 25 años. Casada Natural de La Calzada (P. de Logroño). Reside en Madrid.

Antecedentes familiares. Padre vive. de 50 años: Sano. Madre: 50 años, padece descompensación cardíaca. 8 hermanos. No se recoge ningún antecedente endocrinopático, ni bociógeno.

Antecedentes personales. - Nace de embarazo a término. Parto prolongado en clínica de salud. Lactancia materna. Dentición, palabra y marcha a su tiempo. Enfermedades propias de la niñez. A los 15 años comienza a notar maréos muy frecuentes, ~~of~~nubilación y pérdida de memoria.

Vida genital. - Menarquia: 13 años, indolora, ritmo 3-5/24, polimenorrea.

Enfermedad actual. - Desde la edad de 15 años la paciente viene notándose enferma, pero desde el mes de junio del año pasado, su estado se ha vuelto más delicado. En Enero de éste año, de nuevo comienza a sentirse mal y se presenta al servicio del Dr. Marañón, con mareos, obnubilación de la vista, nerviosismo muy acentuado, cefaléas frecuentes, temblores de las extremidades superiores, especialmente de las manos, aumento visible aunque moderado de la región del cuello, el que ya ha observado siempre y que se le han hecho notar sus familiares. Nos dice que ella se palpa como un pequeño bulto que sigue los movimientos de la deglución y que a veces le impide tragar produciéndole fenómenos de ahogo. Deseo insaciable de comer. Pierde peso considerablemente, actualmente 47 kilos. Caracter irritable - pérdida de memoria.

Examen clínico. -Ligero exoftalmos. Cuello: se palpa tiróides aumentada de manera difusa. Maniobra de MARAÑÓN. Temblor en las extremidades superiores. Auscultación cardíaca: soplo sistólico-Pulso 96/minuto. T. A. : 11/6.

Laboratorio: Examen hematológico:

Hb: 95 %

G. R. 4.660.000

(Valor globular: 1.03)

G. B. 7.100

Fórmula leucocitaria N 46

E 2

B 0

L 49

M 3

V. S. 7 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 189,75 mg. %

Colesterina libre: 68,80 mgs. %

Esteres colessterina: 120,95 mgs %

Relación  $\frac{\text{Esteros colessterina}}{\text{Colessterina total}} = 0.63$

Metabolismo basal = + 59 ‰

Curva de glucemia: (25 grs de glucosa Sandoz)

Basal: 0.97 gr ‰

30 minutos: 1.12 gr ‰

60 minutos: 0.93 gr ‰

Calcemia: 10 mg. ‰

Fosforemia: 4.45 mg ‰

Fosfatasa ácida (pH: 5,1): 1.27 (V. Badansky ‰)

Fosfatasa alcalina (pH: 9.8): 6,65 V. Badansky ‰.

Radiografía del cráneo: Hipomineralización de bóveda. No se aprecian calcificaciones intracraneales. Silla turca aparentemente normal.

### Caso 13.

Maria P. A. 34 años. Natural de Salmeron (Provincia de Guadajajara). Casada. Reside en Madrid. Es de un pueblo bociógeno.

Antecedentes familiares: Padre vive, 72 años, bronquitis crónica. Madre, sana, 74 años. Cuatro hermanos. Viven tres (uno murió). Niega antecedentes bociógenos y endocrinopáticos en su árbol genealógico.

Antecedentes personales. - Nació de un parto a término y normal. Dentición, palabra, marcha en su tiempo. Gripes poco frecuentes. En su infancia y adolescencia fué muy robusta. A los 14 años pesaba 72 kilos. Tuvo anemia, astenia, cefalalgias.

Vida genital. - Menarquia: 14 años. Tipo 2-3/30. Desde los 14 años hasta los 20 que tuvo lugar su matrimonio fueron irregulares y con

algunos baches. Ha tenido dos partos a término y normales; sus hijos viven sanos.

Enfermedad actual. - Comienza desde los 14 años. Preocupada por su gordura se somete, sin indicaciones médicas, a un régimen de adelgazamiento, quedándole posteriormente dolor de cabeza y ligeros mareos que se acentúan en los momentos de preocupación. En octubre de 1946, se muere en un accidente de tráfico un hermano de la paciente y esto le produce un choque moral y psíquico tremendo.

En junio del pasado año y a raíz de constantes disgustos dentro de su vida marital, presenta anorexia, náuseas frecuentes, sensación de angustia, gástrica, astenia marcada, disnea de esfuerzo que se mejora en el decúbito. Edema de las extremidades inferiores, insomnio, enflaquecimiento, pesaba 72 kilos y en el transcurso de junio a julio perdió 12 kilos; temblor de las extremidades superiores tan manifiesta que no podía leer por el temblor de sus manos, mirada brillante y transformación de la facie notada por sus familiares, aunque no se había observado la tumoración del cuello; últimamente nota que le ha engordado de tamaño. Fué vista por un médico quien le indicó unas gotas para el corazón y Tiuracilo, aconsejándole se hiciera un metabolismo. Tiene deposiciones diarréicas abundantes en número y de color amarillento. Actualmente, mirada brillante, palpitaciones, crisis de angustia, temblor en manos y disminución del peso. En los momentos de tranquilidad siente menos sus síntomas.

Examen clínico. - Paciente de tipo II, piel fina y blanda. Exoftalmos. Signo de De Graefe. + Cuello: engrosado, muy prominente en el lado derecho, latido del mismo. A la palpación se notan dos tumoraciones de cada lado, más grande la derecha, remitentes, indoloras, lisas, que siguen los movimientos de la deglución. Latido en ambas tumoraciones. Ligero

trill al lado derecho. Corazón: arrítmico, se auscultan salvas de extrasístoles. Pulso: 88/ minuto, arrítmico. T.A. : 14/9

Abdomen: dolor en fosa iliaca derecha.

S. Nervioso: Temblor acentuado en extremidades superiores, hiperreflexión osteotendinosa, hiperemotividad - taquipsiquia - hiperacusia.

Laboratorio: Examen hematológico:  
Hb: 76 %  
G. R. 4.100.000 (Valor globular: 0.92)  
G. B. 5.800  
Fórmula leucocitaria: N 51%  
E 2%  
B 4%  
L 41%  
M 2%

V. S. 8 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 207 mg %

Colesterina libre: 77,40 mgs %

Esteres de colessterina: 129 60 mgs %

Relación  $\frac{\text{Esteres de Colesterina}}{\text{Colesterina total}} = 0,62$

Metabolismo basal = + 20%

Calcemia: 10 mg %

Isótopos radioactivos: Actividad retenida por el tiréides a las 24 horas, es del 68,5 % (hipertireidismo)

E. E. G. = Muestra una disrítmia difusa rápida de mediana amplitud. Se observan además brotes bilateralmente sincronizados sobre los dos hemisferios. Este tipo de registro se observa habitualmente en el hipertireidismo, observándose además signos directos de disfunción

diencefálica con tendencia a los paroxismos.

Electroforesis del suero:

Proteína total 6 g %

Albumina 52 %

Globulina  $\alpha_1$  2.28 %

Globulina  $\alpha_2$  4.8 %

Globulina  $\beta$  15,14 %

Globulina  $\gamma$  25,4 %

Informe:; disminución de los valores de las globulinas  $\alpha_1$

y  $\alpha_2$  aumento de globulina  $\gamma$ .

Radiografías del cráneo: Normal.

Caso 14. -

D. D. de 33 años. Natural de Villada (Provincia de Palencia).

Casada. Se dedica a sus labores.

Antecedentes personales. - Padre:muerto en accidente.

Madre: muerta ya muy anciana. Tiene ocho hermanos sanos, niega antecedentes endocrinos en sus familiares.

Antecedentes personales. - Nacida de embarazo normal y parto eutócico. Lactancia materna. Niega enfermedades de importancia. Solo tuvo las corrientes. Desde hace un año anginas frecuentes.

Vida genital. - Menarquia: 17 años. Tipo 4-5/30. Ultimamente y a raíz de su enfermedad actual: hipomenorrea. Tuvo un novio con quien tuvo relaciones sexuales a los 23 años. A los 25 años tiene un hijo. La enferma se casó solo hace dos años, a los dos meses de casada el marido se separa de ella. La enferma ha llevado una vida muy agitada.

Enfermedad actual. - Desde el uno de Enero de éste año, empezó a notar que perdía de peso, al mismo tiempo que tenía una polidipsia con nicturia. Notándose más nerviosa, irritable, más excitable que antes. En mayo pasado, se acentúan más sus síntomas. Consulta con un médico, quien la trata como cardiaca. Pero ha seguido perdiendo peso, está más nerviosa y empieza a notar palpitaciones a nivel del cuello en la parte anterior y al echar la cabeza hacia atrás tiene sensación de opresión de la garganta. Tiene diarreas frecuentes. En junio, las amigas le hacen notar la modificación de sus ojos. La mirada es más brillante y fija, sus ojos están más exaltados. Consulta un oculista que nos la manda al Servicio.

Examen clínico. - Enferma tipo II, en regular estado de nutrición, mirada exoftálmica. Signos de De Graefe +, Stewalg + - nistágmus horizontal. Pupilas isocóricas. Cuello: inspección: salto arterial, más marcado en el lado izquierdo; la base del cuello la nota más ensanchada y amplia que lo normal. A la palpación, se nota un tiróides aumentado de volumen, con aumento de temperatura. Consistencia blanda, movimientos sincrónicos a la deglución. Fuertes latidos arteriales. Extremidades superiores con fino temblor en los dedos. Tensión: 12.5/. Pulso: 104 p. m

Laboratorio. - Examen hematológico:  
Hb: 85 %  
G. R. 4.300.000  
G. B. 3.200  
Fórmula leucocitaria: N 46  
E 1  
B 0  
L 51  
M 2

V. S. 16 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 198.37 mgs %  
Colesterina libre: 73.10 mgs %  
Esteres de colessterina: 125.27 mgs %  
Metabolismo: + 44%  
Calcemia: 10 mgs %  
Calciuria: grupo IV de KEATTING.

Radiografía del cráneo: Hipomineralización- discreto grado de osteoporosis, en interna más marcada en región occipital y en bóveda. No se aprecian calcificaciones intracraneales, silla turca aparentemente normal.

Caso 15.

P. P. P. de 30 años. Soltera. Natural de Cuellar (P. de Segovia)  
Reside en Madrid en casa higiénica

Antecedentes familiares: Madre: vive sana. - Padre: vive sano. - 7 hermanos viven sanos. - En el resto del árbol genealógico no se recoge ningún antecedente embriopático o endocrinopático.

Antecedentes personales. - Nacida de parto normal - Lactancia materna - dentición, primeros pasos y palabras a su debido tiempo. Al comenzar a andar se dieron cuenta que tenía una ligera parálisis en pierna derecha. Sarampión. Fiebres tifoideas a los 21 años.

Vida genital. - Menarquia: 14 años. Tipo 3-4/28. Oligomenorrea.

Enfermedad actual. - Hace un año, a raíz de un susto (vio que su madre estuvo a punto de ser cogida por una moto) se encuentra muy nerviosa. Hace cuatro meses empieza a notar un bulto pequeño en la parte central del cuello, se ha ido aumentando su nerviosismo. Tiene palpitaciones,

anorexia, insomnio y gran dificultad para encontrar el sueño, con continuos sobresaltos y pesadillas. Desde cuatro meses nota que ha perdido cuatro kilos.

Examen clínico. - Enferma tipo II. Buen estado de nutrición, algo pálida, de piel y mucosas. Piel húmeda de buena temperatura. Mirada fija, brillante, nistágmus bilateral espontaneo. Ligero exoftalmos - gran retracción de los párpados superiores. Ligero signo de De Graefe +. Temblor de los párpados superiores al cerrarlos. Conjuntivas ligeramente pálidas, pupilas midriásicas, reaccionan bien a la luz y a la distancia. Cuello: a la inspección se nota abultado marcándose más al lado derecho. A la palpación, se encuentra un tiroídes aumentado de tamaño, conserva su forma, de consistencia semi-dura, algo depresible. Aumento de la temperatura en ésta región. Signo de Maraón: +

Auscultación cardiaca: normal. Tonos puros, rítmicos. Pulso 86, rítmico. Tensión: 135/8.

Miembros superiores: manos frías, algo sudorosas, no se aprecia temblor en las manos. Reflejos osteotendinosos: algo exaltados, cutáneos conservados. Se le ha practicado biopsia hepática, que le ha ocasionado fuertes dolores en hipocóndrio derecho.

Laboratorio. - Examen hematológico:

HB 93 % (Valor globular: 1.03)

G.R. 4.540.000

G.B. 5.700

Fórmula leucocitaria: N 64

E 3

B 0

L 31

M 2

V.S. 15 mm (1<sup>a</sup> hora)

Bilirubina total: 1.141 mgs.

Bilirubina directa: 0.443 mgs  
Bilirubina indirecta: 0.698 mgs.  
Colesterina total: 278,75 mgs.  
Colesterina libre: 86 mgs.  
Esteres colesterina: 172,75 mgs  
Relación  $\frac{\text{Esteres de Colesterina}}{\text{Colesterina total}} = 0.66$   
Metabolismo basal: + 10%  
Curva de glucemia:  
Basal 1,11; a las 30' 1,209; a los 80' 1,147; a los 120': 0.713.  
Calcemia: 14,75 mgs  
Calciuria: grupo III de KEATING

Isótopos radioactivos: Hipercaptación 92 %. Eliminación urinaria: 18%  
Radiografía del cráneo. Normocéfalo. -Se aprecia ligera zona de decalcificación en región frontal y occipital. Osteoporosis difusa y marcada.

Caso 16.

Isabela L. L. 25 años. Soltera. Natural de Madrid.

Antecedentes familiares: Padre y madre viven sanos. Abuela materna muerta de cancer gástrico, cinco hermanos viven sanos. No hay ningun antecedente endocrinopático dentro de la familia.

Antecedentes personales. - Nacida de embarazo y parto normales. Lactancia materna. Dentición, palabras y primeros pasos normales. De niña padeció sarampión.

Vida genital. - Menarquia: 12 años. Tipo 3-4-/28.

Enfermedad actual. - Hace un año adelgazó 8 kilos en dos meses, teniendo una gran depresión y angustia; al mismo tiempo, le notaron sus familiares que le iba aumentando de volumen el cuello, siempre se ha notado un bulto pequeño en el centro del cuello; al mismo tiempo que sentía palpitations y le aumentaba su nerviosismo. Fué al médico que le diagnosticó de bocio y le recetó Neo-Vincidol y Senergan, que le han sentado muy bien. Ha aumentado de peso 3 kilos últimamente aqueja cefaleas frontales de poca intensidad, ruido del oído derecho. Ahora palpitations, muy nerviosa, temblor de manos, gran sudoración. Cambio de caracter.

Examen clínico. - Enferma tipo II., en buen estado de nutrición. Facies asimétrica y con predominio de la hemicara izquierda, propulsión del ojo izquierdo. Mirada brillante y fija. Ligera pigmentación y edema de los párpados inferiores. Signode De Graefe positivo en el ojo izquierdo. Nistágmus horizontal, espontaneo. Temblor fino de los párpados al cerrarlos. Signo de Rosenbach, signo de Moëbius, positivos.

Cuello de acuerdo a su tipo, es abultado, a la palpación se encuentra una glándula tiroidea hiperplásica, más aumentada en parte central, que tiene el tamaño de una mandarina, de consistencia blanda, que oscila con movimientos de deglución. La piel de ésta región tiene mayor temperatura que la del resto del cuerpo. Signo de Marañoñ y maniobra de Marañoñ. Auscultación del corazón; tonos fuertes, pulso tenso, celer arrítmico, 88 por minuto. T.A. 11,5/7.

Se palpan adenopatías del tamaño de granos de arroz, en ambas regiones inguinales. Extremidades superiores: temblor, especialmente de las manos, igualmente las tiene sudosas.

Laboratorio: Examen hematológico:

HB 91 %

G. R. 4. 700. 000

G. B. 5. 400

Fórmula leucocitaria:    N 51  
                                  E 1  
                                  B 0  
                                  L 45  
                                  M 3

V. S. 2 mm (1<sup>2</sup> hora)

Colesterina total 185,43 mgs.

Colesterina libre: 68,80 mgs.

Esteres de colessterina 116,63 mgs.

Metabolismo basal: + 8 %

Calcemia: 10,5 mgs

Fósforo: 3,5 mgs

Calciuria - grupo III de KEATING

Radiografía de cráneo lateral. - Cráneo mesocéfalo. Ligeras alteraciones estructurales de la bóveda. Se inicia la demineralización a expensas de la tabla interna, en región occipital y frontal. Osteoporosis inicial. No se aprecian calcificaciones intracraneales. *Macizo* facial dentro de la normalidad.

-----

### III. DISCUSION.

En los 16 casos estudiados, nos hemos valido de los datos suministrados por la clínica endocrinológica, corriente y cuyo diagnóstico, como apuntábamos en el capítulo I, ofrecía bastante seguridad;

A. En primer lugar, hemos investigado los balances cálcicos; éstos han sido efectuados por las técnicas ya descritas en el capítulo III. Los hemos hecho en períodos consecutivos de tres días y la primera determinación ha sido observada en el momento mismo que el diagnóstico del síndrome hipertiroideo ofrecía toda seguridad.

La eliminación tanto urinaria como fecal está grandemente aumentada. Ya antes habíamos señalado que la cantidad normal de eliminación de calcio oscilaba entre 150 y 250 mgs. y que ésta se realizaba en forma de fosfatos, carbonatos, oxalatos, uratos. Conviene recordar aquí que la calciuria está en íntima relación con la concentración cálcica del suero y que proviene, en su mayor parte, de la reserva esquelética.

Los resultados obtenidos han sido:

Cuadro VI

Caso num.	Aportes de Ca en mg	Excreción de Ca (mgs)			Balance calc. mg.
		Urinar.	Fecal	Total	
1	817	212	756	968	- 151
2	802	262	832	1094	- 292
3	812	212	762	974	- 162
4	825	198	839	1037	- 212
5	802	242	872	1114	- 312

Dada la general e intensa hipercalcemia, así como elevada eliminación de calcio por las heces, podemos consignar en forma rotunda LA EXISTENCIA DE UN BALANCE NEGATIVO DEL CALCIO; véase figuras num. 1 al 5 inclusive.

B. En segundo lugar, hemos investigado la calcemia que en el Instituto de Patología Médica, se determina por la técnica de KRAMER, modificada por CLARK y COLLIP. Hemos considerado como cifras normales, aquellas que oscilaban entre 80 y 120 mgs. por 1.000. El que hayamos tomado como cifras normales, las señaladas, es el resultado de las observaciones que en este sentido se han realizado en el Instituto de Patología Médica, y concretamente las de MARAÑÓN, pues para

la mayoría de los autores, las cifras normales de calcemia se hallarían comprendidas entre 90 mgs. y 110 mgs. por 1.000.

Los resultados han sido los siguientes:

Cuadro II

Calcemia	Num. de casos	Resultado
Normal	14	87,5 %
Alta	2	12,5 %

Puede decirse en conclusión, que hemos hallado una calcemia normal en la gran mayoría de los pacientes. Este resultado coincide con el apuntado por casi todos los autores, entre ellos Mc CULLACH, AUB-BAUER (1929), HEATH-RAPES-PUPPEL (1941) GROIS SNAPPER (1949).

Conviene hacer notar que la máxima calcemia hallada (14 mgs. por 100) resulta poco considerable frente a las hipercalcemias de hasta 29,5 mgs. por 100, descritas en la literatura médica (I. DE SOLCEDO).

En cuanto a las observaciones sobre la fosforemia encontrada en nuestros pacientes de hipertiroidismo común, diremos, que su determinación ha sido realizada empleando la técnica de BODANSKY, hemos considerado como cifras normales las comprendidas entre 3 y 5 mgs. en 100 cc. Hemos hallado en todos fosforemia normal, es decir, en el 100 por 100 de los casos, concordando nuestras observaciones con las que, al respecto han sido vistas por ALBRIGHT (1929), Mac CULLAGH (1928), AUB-BAUER, HEATH y ROPES (1929), PUPPEL (1941) y SNAPPER (1949).

-----

B. METABOLISMO DEL CALCIO EN EL BASEDOW DE LA CASTRACION  
Y DE LA MENOPAUSIA.

=====

I. Influencia del ovario sobre el tiróides:

- a) Influencia sobre el tiróides de la menopausia y de la castración.
- b) Manera de actuar de los estrógenos sobre la función tiroidea
  - 1) Frenando la producción de la hormona tirótrofa a través del lóbulo anterior de la hipófisis.
  - 2) Detienen o impiden a la hormona tirótrofa de ejercer su acción estimulante sobre el tiróides.
  - 3) Efecto antagonista sobre la acción secretoria del tiróides.

II. Metabolismo del calcio en la menopausia.

III. Casos clínicos.

IV. Discusión.

-----

I. INFLUENCIA DEL OVARIO SOBRE EL TIROIDES

Aunque a los clínicos e internistas hace ya largos años les había llamado la atención de la influencia que sobre el funcionamiento del tiróides ejerce el ovario, éste tema no ha sido objeto de la investigación por parte de los fisiólogos, sino después de varios años.

Estos trabajos han dado origen a que se produzcan conclusiones divergentes. Para ciertos investigadores, lo que habría sería una sinergia tiro-ovárica; para otros, los más numerosos, habría, por el contrario, un antagonismo tiro-ovárico. Esta divergencia de opiniones ha dado lugar, por una parte, a que todos los experimentos no hayan sido

hechos en las mismas condiciones y a que las diferentes especies animales no se comportan para todos de la misma manera.

Pero también en el terreno de la patología, las opiniones son igualmente contradictorias, y así unos siguiendo la observación de sus enfermos, aseguran una sinergia tiroíde-ovárica y otros concluyen en un antagonismo entre éstas dos glándulas.

Estudiaremos en los sub-capítulos siguientes:

- A. Influencia sobre el tiróides de la menopausia y de la castración.
- B. Manera de actuar de los estrógenos sobre la función tiroídea.

A. Influencia de la menopausia y de la castración sobre la función tiroidea

Poco tiempo después que JAY LE descubriera por primera vez en 1897 un caso de hipertiroidismo consecutivo a la castración quirúrgica, han sido varios los casos clínicos análogos que se han publicado, entre ellos trabajos de TUFFIER y MAUTE (1912), ADERT (1908) DREYFUS (1930) MUNDIN (1931), CRAMARUSA (1934).

ROGERS, en 1910, observa el primer caso de hipertiroidismo desencadenado por la castración radioterapéutica.

Varios autores, han señalado un aumento del volumen del tiróides en el período menopáusico. PINARD, ha sido el primero en descubrir en 1909 una verdadera enfermedad de BASEDOW desencadenada por la menopausia. MARAÑÓN, en su estudio muy completo sobre la menopausia, hace resaltar que las modificaciones funcionales de la glándula tiroídes no son únicas en éste momento.

Se puede ver desencadenar por la menopausia en unos casos, hipertiroidismo y en otros el hipotiroidismo. MARAÑÓN, piensa que el sentido de la desviación funcional del tiróides depende de la

constitución funcional del tiróides del enfermo; refiriéndose al respecto nos decía en una de las clases: "Una enfermedad endocrina es siempre la prolongación de un estado constitucional".

La frecuencia del hipertiroidismo desencadenado por la menopausia, depende entre otros factores, de las estadísticas de cada autor y de la severidad del criterio en el cual se basan para afirmar su existencia.

MARAÑÓN la considera como muy frecuente y para él las oleadas de calor serían debidas a una descarga de adrenalina sobre un terreno sensibilizado por la insuficiencia ovárica y el hipertiroidismo. También otros autores, como SERHT, BURAK y LOESER, consideran los trastornos climatéricos como un estado de origen hipertiroideo, y ellos aconsejan el tratamiento antiroideo. Es importante subrayar, sin embargo, que los casos de bocios exoftálmicos en la menopausia son raros (LEDERER).

HOET y GESS LER, encuentran una correspondencia patogénica entre la castración de la menopausia y el hipertiroidismo y aconsejan de tratarles a éstos pacientes con la foliculina a dosis elevadas y describen éstos autores resultados muy brillantes de ésta terapéutica en un caso de hipertiroidismo grave de la menopausia. Despues de 1939, J. LEDERER y colaboradores se han ocupado en varias publicaciones de este síndrome y de su tratamiento, demostrando que el hipertiroidismo consecutivo a la menopausia ha sido combatido por altas dosis de estrógenos que sería capaz de bajar la tasa de hormona tirótopa en el lóbulo anterior de la hipófisis y por otra parte de reemplazar las funciones ováricas. Experimentalmente, han demostrado que la castración actúa de manera diferente en las diversas especies animales.

En el cobaya, CHOUKE, encuentra que de 14 a 323 días después

de la ovariectomía bilateral no se observaba ninguna tendencia a la proliferación del tejido tiroideo; encuentra al mismo tiempo un ligero aumento del volumen, debido a la acumulación del colóide, con aplanamiento de las células epiteliales.

ARON y BENOIT encuentran que la castración produce después de algunos días signos muy netos de la actividad tiroidea en los cobayas jóvenes y sus observaciones son confirmadas por KIPPEN, LOEB y LOESER, que observan una vacuolización de la sustancia colóide.

#### B. Manera de actuar de los estrógenos sobre la función tiroidea.

En el terreno experimental ciertos argumentos hacen pensar que la inhibición ejercida por los estrógenos sobre la actividad del tiroideo, en estos casos, se hace por un triple mecanismo.

##### 1. Frenando la producción de la hormona tirótopa a través del lóbulo anterior de la hipófisis.

ARON y BENOIT en el cobaya y BENOIT y ARON en los pájaros observan que la castración entraña un fuerte aumento de la producción de hormona tirótopa por el lóbulo anterior de la hipófisis. En efecto, si ellos inyectan suero de cobaya de gallo o de pato castrados a cobayas jóvenes observan una reacción tiroidea, en todo comparable a la que ellos observan aún después de la inyección de extractos del lóbulo anterior de la hipófisis. La castración entraña en la sangre un fuerte aumento de la hormona tirótopa. En otros cobayas, encuentran después de la castración una fuerte elevación en las orinas de hormona tirótopa. LOESER en los cobayas jóvenes y GRUMBRECHT, en las ratas adultas muestran que la castración produce un aumento de la cantidad de hormona tirótopa del lóbulo anterior de la hipófisis, Por otra parte, GRUMBRECHT llega a disminuir la cantidad de hormona tirótopa de la antero-hipófisis en la rata por medio de dosis elevadas de estrógenos,

en una dosis de 1/10 mg de benzoato de estradiol por día, en el mismo tiempo, la histología de la glándula no muestra ningún cambio importante. Los estrógenos pueden llegar a producir la aparición de células de la tiroidectomía en las ratas tiroidectomizadas. SEVERINGHAUS ha observado que la antero-hipófisis de las ratas no produce de una parte la reducción de la talla y la disminución progresiva hasta su desaparición de las células eosinófilas, produciéndose un protoplasma vacuolado.

Estas modificaciones histológicas han podido ser descritas por HOHLWEG, JUNKMANN y SEVERINGHAUS en medio del tiróides.

HENSON y HICKMAN llegan a impedir éstas modificaciones antero-hipofisarias después de la tiroidectomía por medio del benzoato de estradiol y NELSON piensa que para impedir la aparición de las células de la tiroidectomía, se debe emplear dosis de benzoato de estradiol tres veces más fuertes o superiores a las necesarias para impedir la aparición de la células de la castración.

Por el contrario, ZECKWER, no llega a obtener ninguna acción al emplear la estrona - LEBLOND, ALBERT y SELYE, inyectan en las ratas tiroidectomizadas diversas hormonas esteróides, constatando que la dosis diaria de 30 gramos de estradiol o de etynil-estradiol previenen la aparición de células de tiroidectomias que no puede impedir una dosis de 10 mgs. por día de testosterona y de progesterona o de acetato de desoxycorticosterona.

Ciertos hechos clínicos hablan igualmente en favor de la inhibición ejercida por los estrógenos sobre la producción de hormona tirotróica; por ejemplo, la regresión del exoftalmo producida por los estrógenos en la tireotoxicosis después de la menopausia o de la castración.

Recientemente, JUSTIN, BESANCON, KLOTZ y CRIVAUX han reportado un caso de hipertiroidismo después de la castración, con

excreción anormal muy elevada de hormona tirótopa en las orinas. La foliculina, ha provocado una caída de la excreción urinaria de la hormona tirótopa, al mismo tiempo que la curación del hipertiroidismo.

2. Los estrógenos detienen o impiden a la hormona tirótopa de ejercer su acción estimulante sobre el tiróides.

ARON y BENOIT han observado que si se inyecta simultáneamente a un cobaya la hormona tirótopa y la foliculina, se puede, buscando un cierto equilibrio entre las cantidades de éstas dos hormonas, inhibir completamente el efecto tiroideo estimulante de la hormona tirótopa, tanto en el macho como en la hembra.

3. Los estrógenos tienen un efecto antagonista sobre la acción secretoria del tiróides.

GESLER y MAHAUX ven que si se inyecta simultáneamente foliculina y tiroxina en la rata y en el cobaya, no se produce elevación del metabolismo basal. SHERWOOD estima que es a nivel de los tejidos, donde la foliculina impide a la tiroxina de ejercer su acción.

## II. METABOLISMO DEL CALCIO EN LA MENOPAUSIA.

El estudio del metabolismo del calcio en la tirotoxicosis, menopáusica que nosotros nos proponemos individualizar, tiene un aspecto muy particular en la evolución del climaterio por jugar en éstos momentos dos importantes factores que se superponen y que llevan a un estado de deficiencia cálcica en el organismo, con la consecutiva aparición de la osteoporosis.

El interés de su estudio previene de la relativa frecuencia de ésta manifestación endócrina. El cuadro clínico tiene el riesgo de pasar desapercibido en razón de la ausencia de trastornos subjetivos o de

confundirse con otra serie de cuadros o molestias muy frecuentes en ésta edad y que solo un buen enjuiciamiento clínico acompañado de un detenido estudio radiológico, puede llevarnos al diagnóstico que por otra parte se justifica por contar hoy con la ayuda de una eficaz terapéutica.

Nosotros creemos que es necesario considerar la pérdida de calcio, no solamente como la consecuencia del propio hipertiroidismo, pero también como un desequilibrio hipófiso-tiro-ovárico. El ovario pierde progresivamente su receptibilidad frente a las gonadotrofinas y la hipófisis privada de unos de sus reguladores, de sus secreciones perturbadas. Según el medio de instalación más o menos progresivo de ésta desarmonía, se desarrolla una insuficiencia aparente por la hipersecreción de las diversas trofinas: tirotrofinas, gonadotrofinas, corticotrofinas, etc. . . , por no citar sino las más evidentes.

Al aumentarse la producción de tirotrofina que viene a estimular la glándula tiroidea, aumentando su función y reforzando de esta manera el estado tirotóxico ya preexistente de ésta edad. Al lado del desequilibrio hipófiso-tiroovárico se asocia obligatoriamente una ruptura del equilibrio estrógeno-andrógeno; la proporción de éstos dos grupos de hormonas caracteriza la más o menos feminidad en el plano fisiológico y químico.

Por otra parte, al bajar en el organismo la producción de estrógenos, hormonas anabolizantes por excelencia y que juegan un papel importante en la osteogénesis, y al subir la tasa de tiroxina, hormona catabólica, son dos factores que sumados se refuerzan para entrar a jugar un papel importantísimo en la patogénesis de la pérdida de calcio en la menopausia y en los hipertiroidismos de la castración.

La castración no es sino una manera de producir una menopausia prematura y puede ser alcanzada por dos métodos diferentes:

a) Métodos quirúrgicos

b) Medios físicos.

Los pacientes que hemos estudiado y que han sufrido ésta prueba, no habían llegado a la edad climatérica, ni tampoco habían presentado ningún antecedente de disfunción tiroídes. Ha sido justamente a raíz de la castración, cuando se ha desencadenado la sintomatología tirotóxica y el consecuente trastorno en el metabolismo cálcico, como lo demuestran los gráficos números V donde observamos en completo balance cálcico negativo.

Eso nos viene a demostrar de una manera más evidente el papel capital que el ovario juega en la patogénia de los hipertiroidismos menopáusicos cuando dicha glándula decrece sus funciones.

### III. CASOS CLINICOS.

#### Caso I.

Señora Ver. L. - 36 años, casada, sin hijos, sufrió hace 15 meses una histerectomía total por fibroma. Durante los tres meses que siguen a la intervención quirúrgica, recibe inyecciones de foliculina; luego éste tratamiento es abandonado.

A partir de entonces, la enferma presenta frecuentes oleadas de calor, palpitaciones, transpiración. Pierde cerca de ocho kilos, es totalmente nerviosa e irritable, le aparece un bocio, así como una exoftalmia edematosa.

En el examen la enferma pesa 57,2 kg. por 1,68 m. presenta un exoftalmos bastante pronunciado con edema palpebral y signo de De Grafe. Existe una hiperplasia bastante importante del tiroídes, de

consistencia firme. Hay temblor de los dedos en extensión, la piel es húmeda. El pulso es de 112 por minuto, la tensión arterial 14,5/5. Existe eretismo cardio-vascular.

El metabolismo de base es de + 29 %

El examen hematológico da:

Hb 79 p. 100

G. R. 4.120.000

G. B. 7.600

Fórmula leucocitaria: N 62

E 2

B 1

L 34

M 5

Colesterol: 135 mg p. 100

Calcio: 10,2 p. 100

Fósforo: 3,3 mg p. 100

La enferma, es sometida en la clínica a un régimen constante, conteniendo 750 mg de calcio cada 24 horas y los balances cálcicos se practican por períodos de 3 días antes y durante el tratamiento que va a consistir durante las dos primeras semanas en la administración hebdomadaria de 5 mg de benzoato de estradiol.

He aquí un cuadro indicando las diferentes etapas de la mejoría de la enferma, bajo los efectos de éste tratamiento:

Cuadro num. 1

Semanas	mg benzoato de estradiol	peso	pulso	M. B.
antes		57,2	112	+ 29
1	10	58,7	98	
2	10	59,8	92	+ 14
3	5	61,2	86	
4	5	61,9	84	
5	5	62,8	76	
6	5	63,2	72	+ 7
7	5	63,4	74	
8	5	64,1	72	
9	5	64,6	76	
10	5	64,9	72	+ 6

Al mismo tiempo que mejoraba el estado general, el exoftalmos desapareció.

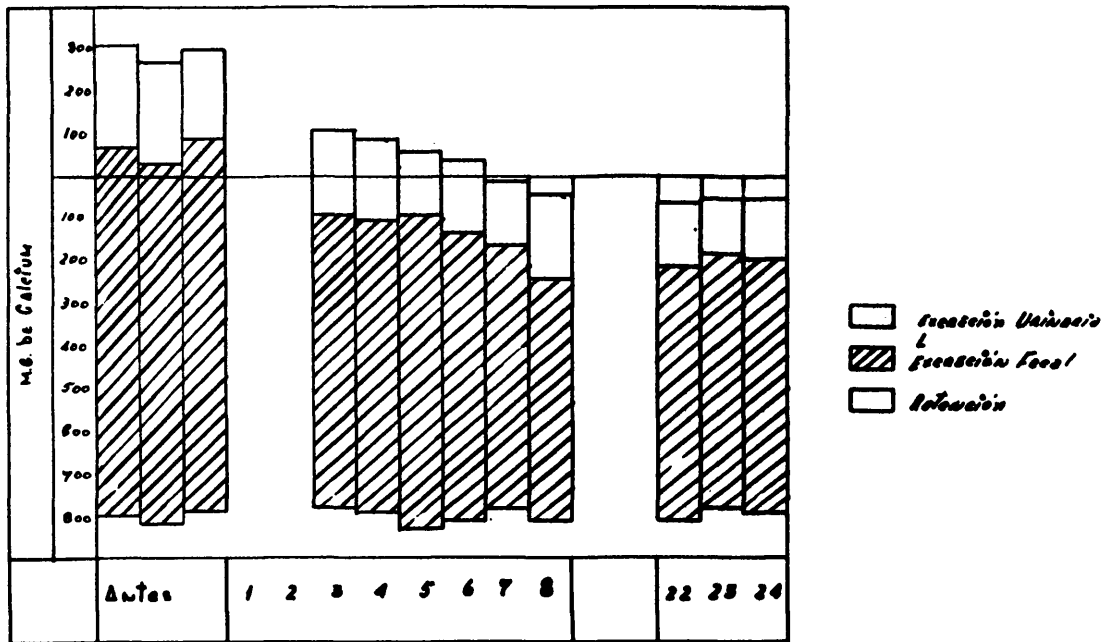
La enferma fué sometida durante todo éste tiempo a un régimen muy constante conteniendo 750 mg de calcio cada veinticuatro horas y los balances se efectuaron por períodos de tres días. He aquí un cuadro dando los resultados de ésta exploración.

Cuadro num. 2

Balance cálcico en un caso de Basedow de la castración tratado con el benzoato de estradiol.

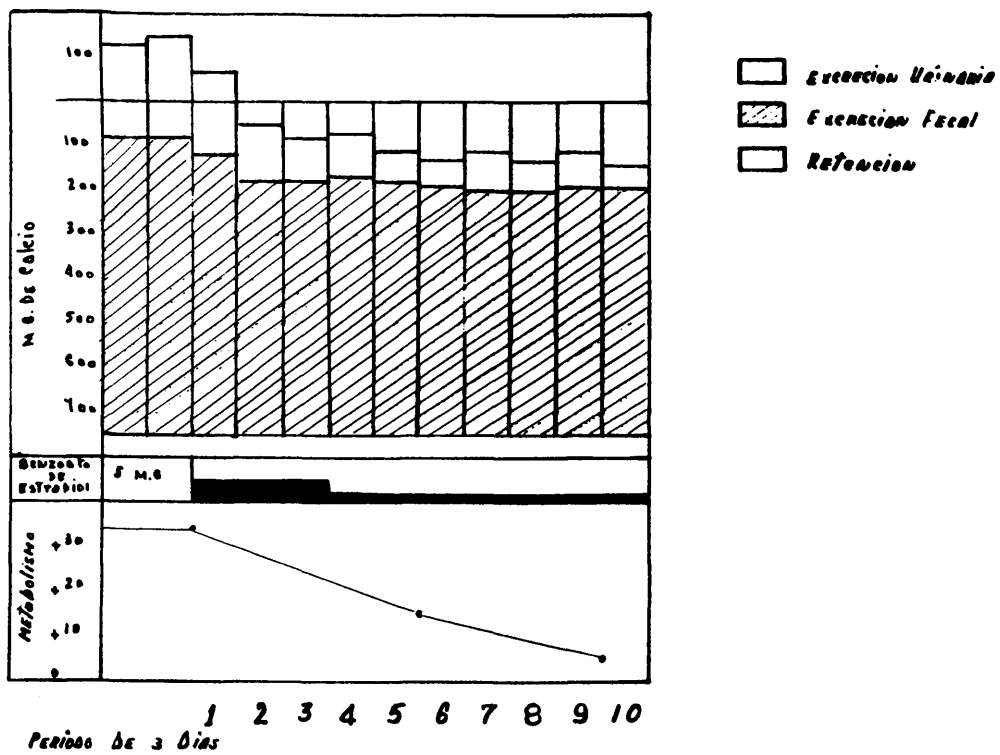
Períodos de tres días	aporte de Ca Mg	excreción de Ca(mg)			Balance mg
		Orinas	deposiciones	Total	
Antes del tratamiento					
1	750	212,4	664	876,4	- 126,4
2	750	227,5	661,7	889,2	- 139,2
Durante el tratamiento					
1	750	186,2	633,2	819,4	- 69,4
2	750	122,5	571,3	693,8	+ 56,2
3	750	104,6	568,4	673,0	+ 77,0
4	750	100,1	578,2	678,3	+ 71,7
5	750	87,2	557,4	664,6	+ 105,4
6	750	82,4	548,5	630,9	+ 119,1
7	750	94,0	552,7	646,7	+ 103,3
8	750	92,1	534,4	626,5	+ 123,5
9	750	102,4	541,0	643,4	+ 106,6
10	750	84,5	537,2	621,7	+ 128,3

El tratamiento provocó pues una profunda modificación en el metabolismo cálcico. A pesar de esto, no hubo modificación de la tasa de calcio y de fósforo del suero. He aquí un cuadro que dá las diferentes tasas señaladas.



Periodos de tres días

Hiperparatiroidismo Basal CASO Nº 52



BASEADO DE LA CANTIDAD CASO 1

Cuadro 3. - Calcemia y fosforemia durante el tratamiento.

Cuadro num. III

	Ca mg. p. 100 cc	p mg m. 100 cc
Antes del tratamiento	9.9	3.6
14 día	10,2	3,6
30 día	10,1	3,7

Caso 2. -

Sra L. Hel. - 44 años, madre de tres hijos. Llevaba un pequeño bocio sin desórdenes funcionales desde la edad de 31 años. Trece meses antes de empezar la observación, sufrió una histerectomía total por un fibroma. Durante 6 meses, toma 15 días al mes 1 mg de Distilbene al día, luego abandona dicho tratamiento. Desde entonces, aparece insomnio, nerviosidad, una sensación de vacío en la cabeza, cansancio, palpitations. El bocio aumenta de volumen, un exoftalmos aparece y la enferma pierde 8 kgs.

El pulso late 120 veces al minuto, existe un eretismo cardiovascular, sin señal de descompensación. El metabolismo de base está + 47 % y el peso es 61,7 kg.

La enferma recibe en el curso de las dos primeras semanas 2 x 5 mg de Benzoate de estradol bajo la forma de inyección intramuscular y en el curso de las semanas siguientes 5 mg. por semana.

El estado general mejora rápidamente. A partir de la primera semana, la nerviosidad disminuye, el pulso cae a 96 al minuto y el peso pasa a ser 64,2 kg.

Después de dos semanas, el temblor ha desaparecido, el exoftalmos ha regresado mucho, el pulso está a 88 al minuto, el peso pasa a ser de 65,6 kg y el metabolismo cae a +26 %

Después de cuatro semanas, el pulso está a 76 al minuto, el peso a 67,2 kg, y el metabolismo de base a +17 %. La enferma se siente mucho mejor.

Después de ocho semanas, el pulso está a 72 al minuto, el peso a 68,2 y el metabolismo de base a +8 %

En ésta enferma fué llevada a cabo la exploración del metabolismo cálcico.

En la radiografía, se observa una osteoporosis discreta.

La tasa de calcio y de fósforo del suero es normal: calcio 9,8 mg., fósforo 3,5 mg; pero el balance cálcico es negativo: hay, en efecto, una pérdida diaria de cerca de 125 mg.

Bajo el efecto del tratamiento a base de benzoato de estradiol, al mismo tiempo que mejoraba el hipertiroidismo se veía cómo el balance cálcico se modificaba y se volvía positivo, sin que cambiaran la tasa de calcio y de fósforo.

He aquí el resultado de éstas diversas exploraciones

Cuadro IV. Tasa de Calcio y de fósforo sérico

Período	Ca mg %	F mg %
Antes del tratam.	9,8	3,5
10 día del tratam.	10,0	3,6
25 día del tratam.	9,9	3,4
56 día del tratam.	10,1	3,5

No ha habido pués, bajo los efectos del tratamiento, modificación en la calcemia y en la fosforemia, aunque el hipertiroidismo haya regresado mucho y que el balance cálcico haya sufrido una profunda modificación. He aquí en efecto un cuadro dando el resultado de la exploración de los balances cálcicos.

Cuadro V.

Balance cálcico en el caso 2 de Basedow de la castración tratado con el benzoato de estradiol.

Períodos de tres días	Aporte de Ca Mg	excreción de Ca (mg)			balance mg
		orinas	depos.	total	
Antes del tratamiento					
1	825	217	742	969	- 144
2	812	195	751	946	- 134
Durante el tratamiento					
1 (1-3 día)	837	188	736	924	- 87
1 (4-6 día)	842	142	690	832	+ 10
3 (7-9 día)	816	127	662	789	+ 27
4 (10-12 d)	792	114	644	758	+ 34
5 (13-15 d)	827	117	631	748	+ 79
6 (16-18 d)	815	98	610	708	+ 107
7 (19-21 d)	824	101	587	688	+ 136
8 (22-24 d)	831	92	595	687	+ 144
18 (55-57 d)	820	97	612	709	+ 111

Caso 3. -

La señorita Ler J. - de 28 años de edad, sufrió a la edad de 22 años una histerectomía total por salpingitis doble. Durante dos años, recibió estrógenos de síntesis; después abandonó éste tratamiento y no fué nada más que relativamente incomodada por oleadas de calor, pero



desde entonces aparecieron un bocio, exoftalmia, adelgazamiento, nerviosidad, cansancio. Respondió mal al tratamiento por los anti-tiroideos (propil-tiuracilo primeramente y después metil-mercapto-imidazol) y rechazó la tiroidectomía que le fué propuesta. Desde entonces, es incapaz de toda actividad porque el menor trabajo provoca en ella una nerviosidad excesiva, temblor y palpitaciones violentas.

Al examen, existe una hipertrofia de la tiróides que es de consistencia bastante firme, una exoftalmia moderada con marcado signo de De Graefe, eretismo cardio-vascular, temblores, palpitaciones violentas y la piel húmeda.

El pulso late 124 veces por minuto, la T. A. está a 13/4,5 el peso es de 51,3 kg. por 1 m 66

El metabolismo basal está a + 43%

El examen hematológico de:

Hb 86 %

G. R. 4.460.000

G. B. 6.450

Fórmula leucocitaria: N 58

E 1

B 0

L 34

M 7

Colesterol 142 mg p. 100

Calcio 10.3 mg p. 100

Fósforo 3,8 mg. p.100

Las radiografías muestran una osteoporosis difusa, pero discreta, de todo el esqueleto.

La enferma fué colocada en clínica a un régimen constante desde el punto de vista cálcico con objeto de medir su balance cálcico.

Después de un período de observación. fué sometida a un tratamiento por el di-propionato de estradiol. La primera semana con una dosis de 15 mg. las dos semanas siguientes con una dosis de 10 mg. y por fin las semanas siguientes con una dosis de 5 mg. por semana.

Rápidamente su estado se mejoró, se volvió más tranquila, engordó, su exoftalmia disminuyó, el pulso se normalizó y el eretismo cardio-vascular desapareció.

Cuadro num. VI

Mejoramiento del estado del caso 3 de Basedow de la castración bajo el efecto del tratamiento por el di-propionato de estradiol. :

Semanas	Di-Propionato de estradiol Mg/semana	Peso Kg	Pulso	Metabolismo
Antes	-	51,3	124	+ 43
1	15	55,4	108	
2	10	56,9	100	+ 18
3	10	57,8	92	
4	5	58,5	84	+ 10
5	5			
6	5	59,4	78	+ 8
7	5			
8	5	60,3	74	+ 9

Paralelamente a ésta mejoría del estado clínico, se vió una modificación profunda de su metabolismo cálcico. En efecto, he aquí un cuadro en cifras de las diferencias observadas.

Cuadro num. VII

Modificaciones del metabolismo cálcico en el curso del tratamiento por el di-propionato de estradiol del caso 3 de Basedow de la castración:

Periodos de 3 días	Aportación de Ca Mg	Excreción cálcica en mg			Balance Mg
		urinaria	fecal	total	
<b>Antes tratamiento</b>					
1	815	257	910	1167	- 352
2	827	248	893	1141	- 314
<b>En tratamiento</b>					
1	831	206	807	1013	- 182
2	822	192	721	913	- 91
3	817	198	666	864	- 47
4	812	167	516	783	+ 29
5	829	142	559	701	+ 128
6	817	98	577	675	+ 142
7	815	102	557	659	+ 156
8	824	87	615	692	+ 132
9	810	91	772	663	+ 147
18	829	124	554	678	+ 151

El balance cálcico que era considerablemente negativo vuelve rápidamente positivo bajo el efecto del tratamiento por el di-propionato de estradiol; y a pesar de ello, no hay modificaciones de la calcemia y de la fosforemia.

Cuadro Num. VIII

Calcemia en el transcurso del tratamiento del 3e caso de Basedow de la castración.

Día	Calcemia mg %	Fosforemia mg %
Antes	10,2	3,5
7	10,1	3,7
22	10,2	3,4
54	10,2	3,6

Caso 4. -

Mercedes G. F. - de 50 años. Natural de Villaciada (Provincia de León). Vive en Madrid. Se dedica a servir. Sistema de vida irregular y casa deficiente con mala alimentación.

Antecedentes familiares. - Padre: muerto, parece ser de un ataque de reuma. Madre: muerte natural.

Es la mayor de todos. Tiene seis hermanos, viven sanos. No se recogen antecedentes embriopáticos, ni endocrinopatías en la familia.

Antecedentes personales. - Nace de embarazo y parto normales. Lactancia materna hasta los ocho meses. Primeros pasos, palabras, dentición, a su debido tiempo. Enfermedades de la infancia, anginas muy frecuentes. A los 13 años, la operan pero le continúan las molestias de la garganta.

Vida genital. - Menarquia: 14 años. - Tipo 3-4/30, sin ningún ritmo y frecuente polimenorréa. Se casó a los 21 años. Menopausia a los 45 años con sofocos y agudización de su estado general.

Enfermedad actual. - Consulta por sus molestias en la garganta, sus palpitations y el temblor. Se encuentra muy nerviosa. Hace cinco años

en el Hospital de San Carlos la diagnosticaron de lesión cardiaca. Ha vivido una vida llena de angustia, sin tener prácticamente nunca reposo. Pero el detalle más saliente es que a continuación nos cuenta: una noche que iba para su pueblo se perdió en el bosque y al verse perdida, y de noche, la sobrecogió un terrible terror de ser devorada por los lobos, caminaba y caminaba sin poder gritar ni correr. Solo la luz del nuevo día, le devolvió las esperanzas de vivir. Desde entonces ha aumentado su nerviosismo, encontrándose como con angustia y mucha ansiedad. Después del accidente estuvo en cama con fiebre y a dieta (gaseosa y huevos). En sus sueños, tiene constantes pesadillas. Tiene gran dolor en región frontal.

Exploración clínica. - Enferma tipo II, III, en regular estado de nutrición. Facies angustiosa, exoftálmica. Párpados superiores retraídos, con temblor a la oclusión, algo edematosos, un poco pigmentados. Pupilar midriásicas.

Cuello. - Se palpa tiróides más en la parte inferior izquierda signo de Marañón: +. Modificación de la voz, con cabeza hacia atras. Auscultación cardiaca: arrastre presistólico, arritmia, taquicardia y extrasístoles. Miembros superiores e inferiores: normales. Tensión 11/7. - Pulso: 88/minuto.

Laboratorio. - Examen hematológico:

Hb

G. R.

G. B.

Fórmula leucocitaria: N  
E  
B  
L M  
M.

Colesterina total: 198,37 mg. ‰  
Colesterina libre: 68,80 mg. ‰  
Esteres de colessterina: 129,57 mg ‰  
Relación Esteres de colessterina =  
Colesterina total  
Metabolismo basal: + 34 ‰  
Calcemia: 11 mgs. ‰

E. E. G. : demuestra una actividad bioeléctrica cerebral de bajo voltaje y defectuosamente sincronizada. Se ~~ob~~servan además signos discretos de hiperexcitabilidad cerebral localizada a nivel de la región temporal izquierda. Este tipo de registro suele observarse en los estados hipertiroideos.

Radiografía del cráneo: en proyecciones anteroposterior y lateral, con siguiente diagnóstico: Cráneo mesocéfalo con hiperostosis frontal, de tipo difuso. Osteopórosis difusa marcada en región frontal.

Caso 5. -

Carmen P. M. de 54 años. Viuda - Natural de Linares (P. de Jaen).  
Ocupación: asistenta. Vivienda y alimentación en malas condiciones.

Antecedentes familiares: Padre † de intoxicación plúmbica. Madre † de hiponutrición. En el resto de la familia no se recogen antecedente bociógeno.

Antecedentes personales. - Nacida de parto normal. Crecimiento y desarrollo psico-físico completamente normales.

Vida genital. - Menarquia: 15 años. Tipo 4-5/30. Menopausia sin trastornos. 23 años matrimonio. 7 hijos, seis muertos de pequeños. Vive la 2ª hija.

Enfermedad actual. - Hace cuatro años empezó a notar fatiga, pérdida de fuerza, adelgazamiento, notando que el volumen del cuello le aumentaba. Crisis afectivas y emotivas sin motivo. Anorexia, vómitos, malas digestiones, estreñimiento alternando con diarreas, palpitaciones y disnea. Edema de tobillos, oliguria. Consultó con un médico que le puso en tratamiento a base de Tomizol y Sedersan. Mejoró con éste tratamiento, pero hace un mes tuvo mucha fatiga y sensación de ahogo, así fué enviada a nuestro servicio. Padece disnea de esfuerzo. Metabolismo: ha perdido más de 15 kgs. Es muy friolera. - Psiquismo: analfabeta. Problemas familiares ocasionados por marido bebedor.

Examen clínico. - Enferma tipo II en regular estado de nutrición. Facies de angustia. Globos oculares a diferente nivel, asimétricos con edema palpebral más estrecha del lado derecho. Mirada brillante fija sin párpado. Pupilas anisocóricas de bordes irregulares.

Cuello: dermografismo positivo. Se palpa tiróides, bilobulado, con predominio del lóbulo derecho. Microadenopatías en cadena lateral y región sub-maxilar. Se aprecia circulación colateral. Los lóbulos laterales son duros, adheridos a los planos profundos. Lóbulo central pequeño del tamaño de una ciruela y localizado en fosa supra-esternal, se continúa aparentemente hacia región torácica.

Auscultación cardíaca: taquicardia (108 por minuto), arritmia, soplo sistólico en foco mitral y aórtico. Abdomen: hígado y bazo palpables y percutibles. Temblor de manos y de fina oscilación. Reflejos osteotendinosos aumentados.

Laboratorio. - Examen hematológico:

Hb: 95 %

G. R. 4.820.000 (Valor globular: 0,99%)

G. B. 6.200

V. S. 10 mm (1<sup>a</sup> hora)

Bilirubinemia: total: 0.634 mgs.

Colesterina total: 198,37 mgs. ‰

Colesterina libre: 73,10 mgs. ‰

Esteres de colessterina: 125,27 mgs. ‰

Relación =  $\frac{\text{Esteres de Colesterina}}{\text{Colesterina total}}$

Metabolismo basal = + 40 ‰

Calcemia: 13,90 mgs.

Fósforo inorgánico: 3,18 mgs.

Fosfatasa ácida (p. H: 5,1): 1,27 un. Bodansky

Fosfatasa alcalina (pH = 9,8) 8,16 un. Bodansky

Calciuria: tipo III

Radiosótopos: Hiper captacion 72 ‰

Radiografías de cráneo: Normal.

-----

#### IV. DISCUSION.

El síndrome hipertiroideo consecutivo a la castración y menopausia, es ya conocido hace bastante tiempo, despertando desde el comienzo entre internistas, y fisiólogos, las más diversas opiniones sobre la patogénia y síntomas. Podemos decir con MARAÑÓN que la mayoría de los trastornos del hipertiroidismo en la menopausia, son debidos en gran parte a la insuficiencia ovárica (disminución de estrógenos) reforzada por la constitución previa del paciente, y por otra parte, debidos al aumento de la hormona tirótopa. - SEHRT, BURAK y LOESER consideran los trastornos climatéricos, como un estado de origen hipertiroideo.

El estudio del metabolismo del calcio, efectuado en nuestros pacientes, afectos de hipertiroidismo consecuente a la castración y a la menopausia, nos ha permitido demostrar un profundo trastorno en el metabolismo cálcico con un aumento en la eliminación urinaria y fecal

y dando como resultado un balance cálcico negativo. Al mismo tiempo, hemos podido observar a través del tratamiento a base de estrógenos, cómo no solamente mejoraba la sintomatología hipertiroidea, sino también los balances cálcicos, si no se hacían totalmente positivos, nos demostraban una disminución muy marcada en la pérdida del calcio. En el cuadro num. IX observamos los balances antes y después del tratamiento.

Cuadro num. IX.

Balances cálcicos en cinco casos de Basedow de la castración antes del tratamiento.

Caso num.	Aporte del calcio en mg.	<u>Excrec. del calc. en mg.</u>			Balance cálcico en mg
		Urinar	Fecal	Total	
1	750	202,4	674	876,4	- 126,4
2	825	217	742	699	- 144
3	815	257	910	1167	- 352

Cuadro num. X

Balances cálcicos en los mismos casos, tratados con benzoato de estradiol (2 meses después del tratamiento)

Caso num.	Aporte del calcio en mg.	<u>Excrec. del calc. en mg.</u>			Balance cálcico
		Urinar.	Fecal	Total	
1	750	84,5	537,2	621,7	+ 128,3
2	820	97	612	709	+ 111
3	829	124	554	678	+ 151
4					
5					

Nota: estos balances cálcicos han sido determinados en periodos de tres días.

Creemos considerar la pérdida de calcio, no solamente como consecuencia del propio hipertiroidismo, ya demostrado en el subapartado (A de éste capítulo, Basedow común), pero también como un desequilibrio hipofiso-tiro-ovárico, pues al perder el ovario su receptibilidad frente a las gonadotrofinas y privarse la hipófisis de unos de sus reguladores, ve trastornada sus funciones, produciéndose una hipersecreción de todas las trofinas, entre ellas la tirotrofina, que viene a estimular la glándula tiroidea. Esta estimulación produce un refuerzo del estado tirotóxico ya preexistente y haciendo que se eleve la tasa de tiroxina, hormona catabólica.

Por otro lado, se asocia obligatoriamente una ruptura del equilibrio estrógenos-andrógenos, bajando en el organismo la producción de estas hormonas anabolizantes imprescindibles para la fijación del calcio.

La dosis de benzoato de estradiol, que hemos administrado, ha sido de 5 mgs. por semana durante dos meses.

-----

### C. METABOLISMO DEL CALCIO EN EL BASEDOW DEL NIÑO.

=====

- I. Basedow en el niño - casos clínicos - Balances cálcicos.
- II. Aspecto particular del crecimiento. Casos clínicos.
- III. Alteraciones óseas aparecidas en el hipertiroidismo infantil.  
Casos clínicos.
- IV. Discusión.

I. BASEDOW EN EL NIÑO. - CASOS CLINICOS. BALANCES CALCICOS.

El síndrome hipertiroideo en el niño es rarísimo. Es mucho menos común que el hipotiroidismo; está en relación inversa de la incidencia relativa de los mismos síndromes en el adulto. Daremos al respecto algunos datos estadísticos; en un periodo de 20 años de 132.000 observaciones en el Instituto HARIET-LANE en Norteamérica, solo observaron 31 casos de hipertiroidismo infantil, contrastando con 164 casos de hipotiroidismo. SECKEL, encuentra en la literatura médica solo 750 casos de hipertiroidismo. En la clínica MAYO de 15.505 pacientes con bocio exoftálmico, 157 pacientes eran niños por debajo de los 15 años, es decir, una incidencia de más de 1 por 100; de éstos 157 casos de la clínica MAYO y reportados por KENEDY: 7 por 100 eran menores de los 5 años; 21,7 por 100 de 6 a 9 años de edad y 71,3 por 100 estaban entre los 10 y los 14 años.

OLSEN observa que la frecuencia de 1 a 5 años es del 25 por 100, de los 6 a 10 años del 25 por 100 y de 10 a los 15 del 50 %, estando de acuerdo con nuestras observaciones pues el 60,3% de los niños observados y estudiados por nosotros tienen de 10 a 15 años; el 27,7 % de 5 a 9 y el 12 por 100 de 1 a 5 años.

OLSEN también observa que el síndrome es a veces más frecuente en las niñas que ~~en~~ los niños. MARAÑÓN ha observado siete casos.

Los casos estudiados en nuestro trabajo son 8; resaltando que cinco de los pacientes pertenecen a la consulta particular de LEDERER y han sido observados en un periodo de 13 años. Los otros tres fueron observados por nosotros en el instituto de investigaciones endocrinológicas de la Universidad de Lovaina.

En cuanto a la etiología, la causa del bocio tirotóxico es aún desconocida. Actualmente, trabajos demuestran que la enfermedad puede ser debida a causas extra-tiroidianas que producirían en la glándula una mayor respuesta. La mayoría de los síntomas, como el hipermetabolismo, los cambios circulatorios, la hiperhidrosis, el temblor y la irritabilidad, son debidos a una mayor secreción de la hormona tiroidea y pueden ser reproducidos experimentalmente por su administración. Otros síntomas tales como el exoftalmos y los trastornos nerviosos no pueden ser explicados por el solo hipertiroidismo y parecen ser debidos a otros factores extra-tiroideos. La glándula hipofisaria y sistema nervioso parecen jugar un importante papel en su producción. DOBYNS y STEELMAN, reportan que ellos han separado del extracto anterior de la hipófisis una sustancia capaz de producir el exoftalmos, que sería distinta de la hormona tirótopa. El trauma psíquico, los estados ansiosos y las alteraciones psicológicas serían una importante causa desencadenante en el hipertiroidismo infantil, lo mismo que en el adulto. Las enfermedades infecciosas juegan un importante papel como factor causal: focos amigdalares - enfermedades exantemáticas - estados convalecientes retardados que se continúan con un cuadro hipertiroideo. Ultimamente LEDERER y WILLE (1957) han observado el factor desencadenante infeccioso, al encontrar un hipertiroidismo familiar puesto en marcha por la escarlatina. El hecho de que la enfermedad es especialmente frecuente al principio y durante la pubertad, sugiere que los reajustes y cambios del sistema endocrino, juegan un importantísimo papel. En los dos pacientes que estudiamos a continuación, exploramos el metabolismo del calcio <sup>(antes)</sup> y después del tratamiento.

Caso. 1. - Basedow en una niña de 11 años.

Cos. L. de 11 años, ha visto disminuir bastante sus resultados escolares desde hace algunos meses, porque no consigue fijar su atención y duerme mal; se ha vuelto ansiosa, medrosa. Ahora ha crecido bastante y ha adelgazado; sus padres se han dado cuenta de que tiene una pequeña hinchazón en el cuello.

En el examen, los ojos están brillantes, ligeramente exoftálmicos, la tez está pálida. La niña no puede estar inmóvil un solo minuto.

El pulso es rápido, a 108 por minuto durante el reposo.

El vello pubiano empieza a salir, pero los senos no están aun formados.

Al tacto del cuello se percibe una tumefacción de la glándula tiroidea de consistencia bastante blanda.

La radiografía de la silla turca es normal, y la radiografía de las manos muestra el aspecto radiológico de las manos de una adolescente de 16 años.

El examen de la sangre dá:

Hb 82 p. 100

G. R. 4.340.000

G. B. 6.500

Fórmula N 62

E 3

B 1

L 28

M 6

Colesterol 139 p. 100

Calcemia 9,8 mg.

Fósforo 4,2 mg.

El nerviosismo de la niña impide una determinación válida de] metabolismo basal.

El balance cálcico es determinado, 3 series de 3 días consecutivos y hallado negativo.

Se pone a la niña en reposo. En estado de descanso, recibe cada día 20 cg. de Prominal y 300 mg. de Propil-Tiuracilo.

Después de seis semanas de tratamiento, el estado ha mejorado bastante, la nerviosidad ha disminuido bastante, el pulso está a 84 por minuto, el colesterol es de 152 mg.

La calcemia es de 9,9 mg.

La fosforemia es de 4,1 mg.

El balance cálcico es de nuevo determinado durante 3 series de 3 días consecutivos y se ha vuelto ligeramente positivo.

El tratamiento se prosigue con una dosis de 10 cg. de Prominal y 200 mg. de Propil-tiuracilo.

Después de cuatro meses de tratamiento, el estado ha mejorado de nuevo.

El pulso esta a 72 por minuto.

El colesterol esta a 166 mg.

La calcemia esta a 10,2 mg.

La fosforemia esta a 4,2 mg.

El balance cálcico es de nuevo determinado durante 3 series de 3 días consecutivos.

He aquí el resultado de éstas exploraciones.

Cuadro I

Evolución del balance cálcico en el transcurso del tratamiento de una Basedow en una niña, por el Propil-Tiuracilo.

Periodo	Aportación Ca(mg)	Excreción cálcica en mg.			Balance mg.
		Urinar	Fecal	Total	
<u>Antes tratamiento</u>					
1	712	264	760	1024	- 312
2	650	259	678	937	- 287
3	662	268	726	994	- 332
<u>Después de seis semanas</u>					
1	680	182	470	652	+ 28
2	642	170	451	621	+ 21
3	700	172	486	658	+ 42
<u>Después de cuatro meses</u>					
1	692	142	372	514	+ 178
2	651	139	320	459	+ 192
3	653	158	365	493	+ 160

El balance cálcico que era considerablemente negativo en esta niña de 11 años, en pleno desarrollo, se ha modificado bajo el efecto del tratamiento del hipertiroidismo y se ha vuelto positivo, sin que la calcemia y la fosforemia se modifiquen.

Caso 2. Basedow grave en una niña de seis años.

Francisca L. tiene seis años y cinco meses al comenzar la observación.

Ninguna anomalía hasta la edad de cuatro años, a partir de ésta edad, la niña se vuelve nerviosa y su crecimiento se acelera (ver Tabla I) sobre todo en los últimos tiempos.

A la edad de 5 años y 10 meses se advierte bocio y desde entonces la niña adelgaza y se vuelve extremadamente nerviosa. Tiene una taquicardia a 120 por minuto.

No se puede determinar el metabolismo a causa de la nerviosidad de la niña.

El examen de la sangre da:

Hb. 88 p. 100

G. R. 4.540.000

G. B. 6.350

Formula leucocitaria            N 64

E 3

B 0

L 37

M 7

Colesterol 127 mg. p. 100 cc

Calcio 10.3 mg. p. 100 cc.

Fósforo 3.4 mg. p. 100 cc

La radiografía muestra un gran avance de la calcificación del carpo que a los seis años presenta el aspecto del carpo de una niña de 15 años.

-----

Cuadro II

Crecimiento del niño afectado de Basedow.

Edad	Talla (cms. )
Nacimiento	48
4 años 7 meses	103,5
4 años 11 meses	107
5 años 2 meses	109
5 años 6 meses	112
6 años	116
6 años 2 meses	118
6 años 3 meses	121
6 años 5 meses	123,5
-----	
6 años 7 meses	124.75
6 años 11 meses	125.5
7 años 1 mes	126
7 años 7 meses	127.5
8 años 1 mes	131

Ante la gravedad del estado de la niña, se decidió una intervención quirúrgica después de preparación con iodo.

En el curso de la preparación, se determinó el balance cálcico, en el curso de 2 periodos de 3 días, después se determinó de nuevo, después del 9. día, después de la operación, hasta el final del primer mes después de ésta; ultariormente se hizo todavía dos veces.

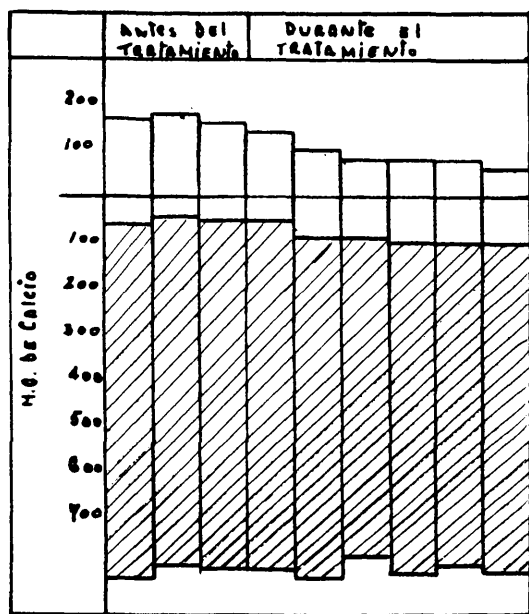
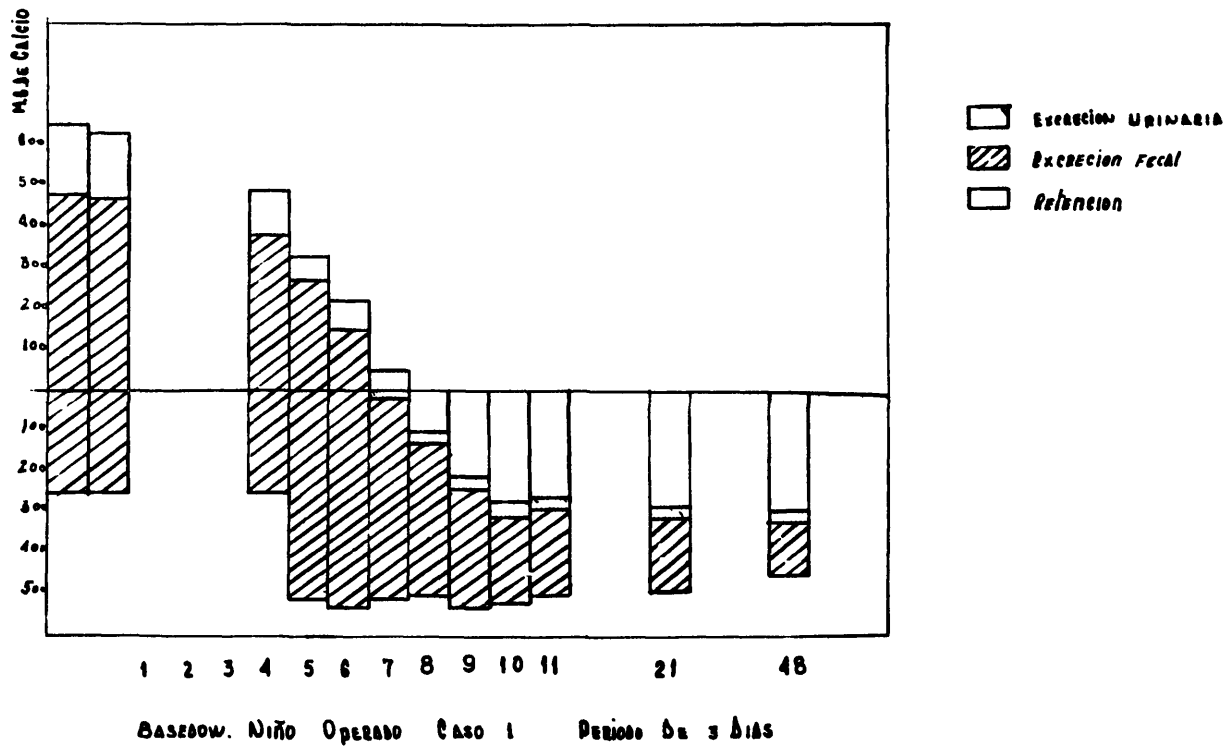
Cuadro III

Balance cálcico del niño hipertiroideo antes y después de la operación

Periodos de 3 días	Apor. día Ca (mg)	Excreción Ca mg.			Balanc. calc. mg
		Orina	heces	total	
Antes operación					
I	266,6	230,4	690,8	921,2	- 654,4
II	252,4	218,5	672,7	891,2	- 638,8
Después operación					
10-12 día	256,6	96,6	633,4	730	- 473,4
13-15 día	512	83,5	742,5	826	- 314
16-18 día	528,7	68,5	628,6	697,1	- 169,4
19-21 día	508,2	65,2	495,2	560,4	- 52,2
22-24 día	496,9	49,8	398	447,8	+ 49,1
25-27 día	532,6	51,6	328,4	370	+ 162,6
28-30 día	517,6	43,8	323,4	367,2	+ 150,4
61-63 día	483,3	22,7	286,6	309,3	+ 174,4
143-145 día	453,6	67,3	220,7	288	+ 165,5

Estas determinaciones demuestran que a pesar de la gran aceleración del crecimiento en la niña, el balance cálcico era fuertemente negativo, durante el curso del período de hipertiroidismo.

Después de la operación, el balance cálcico se ha mejorado progresivamente para hacerse positivo, después de 3 semanas cuando los síntomas de hipertiroides habían desaparecido. El balance cálcico permaneció de modo destacado, positivo, todavía 5 meses después de la intervención.



■ Excreción URINARIA  
 ▨ Excreción Fecal

BASEOW Tratado por Propionato  
 de Testosterona

Cuadro IV  
Porcentaje sérico del calcio y fósforo.

Periodo	Ca Mg por 100 cc	F mg p. 100 c. c.
Antes operac.	10,3	3,4
14 día desp.	10,1	3,6
30 día desp.	10,2	3,7
143 día desp.	10,4	3,5

## II. BASEDOW INFANTIL Y CRECIMIENTO.

En la literatura médica es frecuente consultar el concepto de que el hipertiroidismo, sobrevenido en la época del crecimiento, determina un aumento en la talla, llegando algunos autores a hablar de un gigantismo hipertiroidico.

En realidad, sucede algo un tanto diferente, en los comienzos de la enfermedad puede ocurrir que la mayoría de los niños afectados, presentan un mayor crecimiento en longitud pero éste pronto se detiene, quedan los sujetos en su talla normal y a veces sub-normal, por osificación precoz de los cartílagos epifisarios.

MARAÑÓN opina que a veces no sería exagerado de hablar de un infantilismo hipertiroidico.

Este concepto clínico encuentra su fundamento en la medicina experimental, pues si la hormona tiroidea favoreciera el crecimiento, se podría lograr el aumento del tamaño en un animal joven administrándole a dosis intensas dicha hormona. Pero sucede, todo lo contrario, pues

debido a la osificación endocondral prematura y acelerada, el crecimiento se inhibe quedando el animal con talla sub-normal; otro tanto sucede si administramos hormona tirótopa de la hipófisis.

Es, pues, evidente que el hipertiroidismo durante la época del crecimiento determina a veces en sus comienzos un aumento de la talla, pero si el estudio de los casos es seguido hasta después de efectuada la curación, sería fácil comprobar que éstos individuos conservan una talla normal o, por el contrario, la tienen disminuida. Presentamos las apreciaciones de tres casos estudiados por nosotros durante la evolución del crecimiento.

#### EL CRECIMIENTO.

El metabolismo del calcio exige ser explorado, tanto más en el niño hipertiroideo, puesto que en él, el crecimiento es enormemente rápido; ésta aceleración del crecimiento se observa en todos los casos, pero no llega sin embargo al gigantismo. Las tres observaciones que presentamos a éste respecto, son demostrativas de modo especial.

Entre las particularidades que presenta ésta afección, cuando ocurre antes de la pubertad, se puede advertir además la calcificación precoz de los puntos de osificación, con tendencia a la soldadura prematura de los cartílagos de conjugación.

No existe casi ningún documento que informe sobre la suerte definitiva de la talla en los niños, y por esto nos ha parecido interesante establecer la curva de crecimiento, desde antes de la aparición de la enfermedad hasta el fin del periodo de crecimiento.

-----

#### Caso III.

Rem. O. es una niña de 9 años y 8 meses, en el momento de su primera visita. No se queja de nada, se siente bien pero es llevada por sus

padres porque el médico ha notado desde hace un mes un pequeño bocio y porque ella está muy nerviosa en éstos últimos tiempos.

Al ser examinada, se advierte que existe un poco de exoftalmia, un signo de De Graefe, poco acentuado, una hiperplasia moderada de la ~~la~~ tiróides, sin temblores. El pulso está en 104 por minuto, con ligero ~~eretis~~ mo. El metabolismo basal es de + 30 p. 100.

La talla, aunque en los límites de la normal, es ligeramente superior a la normal, o sea, 1,41 m. con un peso de 32,2 kg.

La radiografía de la pelvis es normal. La radiografía de la muñeca muestra un avance de más de dos años sobre lo normal, ya que el aspecto de la mano es el de una niña de 12 años.

La eliminación urinaria de las hormonas esteróides es normal, es decir, 6,4 mg. de 17 hidroxisteróides en 24 horas y 5,9 mg. de 17-cetosteróides en 24 horas.

Se pone a la niña en tratamiento, que comprende, calmantes (Prominal) y antitiroideos (propil-tiunúculo) lo que provoca una mejoría en su estado.

Cuatro meses más tarde, o sea, a la edad de diez años, aparecen sus reglas que serán regulares y normales a partir de ese momento.

El punto más interesante en su observación es la terminación de su desarrollo óseo a la edad de 11 años; en éste momento, una radiografía muestra una calcificación de todos los cartílagos de ~~conjucción~~ <sup>articulación</sup>. Desde entonces, el crecimiento se ha detenido.

He aquí un cuadro que ~~de~~ muestra la evolución de la talla en nuestra enfermita.

Cuadro V  
Crecimiento de la enferma num. II

Edad	Talla en cms.	Observaciones
8 años	126	
8 años 9 meses	129	
9 años 3 meses	139,5	
9 años 8 meses	141	Aparición de la hipert. Edad ósea 12 años
10 años		Aparición de reglas
10 años 3 meses	143	
11 años	145	Terminación desarrollo óseo
11 años 5 meses	145,5	
12 años	146	
12 años 9 meses	146	
12 años 10 meses	146	

Es preciso advertir el fuerte empuje de crecimiento en los meses que han precedido a la aparición del hipertiroidismo, pues en cinco meses la talla ha aumentado en 7,5 cm lo que corresponde a un crecimiento de aproximadamente 18 cm. por año. Hay que considerar, no obstante, que la pubertad no se ha declarado hasta 4 meses más tarde.

Caso 5. -

All. J. es una niña de 15 años, de talla mucho mayor que la que corresponde a su edad, ya que mide 1.78 por 64 kgs. de peso. Es precisamente porque crece demasiado desde hace algunos meses que sus padres me vienen a buscar, pues, aparte de éste detalle que les inquieta, la encuentran que goza de excelente salud, y no se queja de nada, trabaja bien en clase, tiene buenas notas escolares y come mucho.

En el examen clínico, se encuentra no obstante una hiperplasia de la tiróides que es de consistencia bastante firme y un pulso a 108 por minuto, con eretismo cardio-vascular bastante marcado, que la enferma no percibe. La piel está bastante húmeda. No hay exoftalmia, ni signo de De Graefe, ni temblor.

El metabolismo basal es de + 37 p. 100.

En la radiografía, el aspecto de la muñeca es el de una joven de 16 años; lleva pues 3 años de adelanto en el desarrollo de la osificación. La pelvis es normal.

La enferma se pone en tratamiento con calmantes (prominal y anti-tiroideos (propil-tiuracilo)).

Cuatro meses más tarde, o sea, a los 13 años y cuatro meses, aparecen las primeras reglas, que no serán regulares los ocho primeros meses, pero que se normalizarán después.

A la edad de 13 años y 8 meses, el desarrollo óseo ha terminado. He aquí el cuadro en el que se dá la evolución de la talla de ésta enferma.

Cuadro VI

Edad	Talla en cm.	Observaciones
9 años	141	
10 años 2 meses	151	
11 años 4 meses	157,5	
12 años 2 meses	163,5	
12 años 8 meses	170	
13 años	178	Se advierte el hipertiroidismo Edad ósea 16 años
13 años 2 meses	179,5	
13 años 4 meses	180	Aparición de las reglas
13 años 8 meses	180,6	Desarrollo óseo terminado
13 años 10 meses	181	
14 años 5 meses	181	
15 años	181	

Muy rápidamente, desde el comienzo del tratamiento por los anti-tiroideos, la hipertrófia se ha corregido.

Caso 5. -

Lam. F. al comenzar la observación es una niña de 6 años y 2 meses. Hace 3 meses, los padres han advertido la aparición de un bocio; desde entonces, ha adelgazado, está nerviosa y presenta una agitación coreiforme; siempre tiene mucho calor y transpira abundantemente. Su apetito es verdaderamente canino. Tiene temblores, signos oculares discretos con una taquicardia a 120, con eretismo cardio-vascular. El bocio es del volumen de una naranja.

No hay medio de tomar el metabolismo basal.

Después de tres meses de tratamiento médico (en aquella época, 1943, no se tenían sustancias tiro-estáticas todavía), la pequeña paciente sufre una tiroidectomía subtotal que la va a curar totalmente; se le extirpan 53 g. de tejido tiroideo.

Un punto digno de ser destacado es que, durante los tres meses que precedieron a la intervención quirúrgica, la pequeña enferma verá que su talla aumenta en 5,5 cm. y la curva de crecimiento que pudo ser reconstituída, muestra que antes de la aparición del bocio, ya se había podido advertir una aceleración del crecimiento.

Hemos advertido también que en ésta pequeña enferma, a pesar de la aceleración del crecimiento, el balance cálcico era fuertemente negativo, ya que la pérdida cálcica era de 654 mg por día. La intervención quirúrgica, al mismo tiempo que curó la hipertiróides, convirtió el balance cálcico en positivo y la retención fué de 174 mg por día.

He aquí un cuadro que dá la evolución de la talla:

Cuadro VII

Edad	Talla en cm.	Observaciones
4 años 7 meses	103,5	
5 años 3 meses	110	
5 años 8 meses	113,5	
5 años 11 meses		Aparición del bocio hipertiroideo
6 años	116	
6 años 2 meses	118	Edad ósea 11 años
6 años 5 meses	123,5	Tiroidectomía subtotal -
6 años 11 meses	125,5	
8 años 1 mes	130	
9 años 4 meses	137	
11 años 4 meses	148	
13 años 7 meses		Aparición de reglas
15 años 10 meses	163,5	Desarrollo óseo term.
20 años 3 meses	164	

También aquí se advierte una aceleración del crecimiento ya antes de la aparición del bocio, y que se acelera de modo muy importante cuando el hipertiroidismo se ha fijado. El crecimiento vuelve a ser normal, cuando el hipertiroidismo se ha curado gracias a la intervención quirúrgica.

TROUSSEAU, ha sido el primero en observar en el niño atacado de bocio exoftálmico, una gran aceleración del crecimiento; hasta cita el caso de un niño que había crecido 4 cms. en 15 días.

Ha sido HOLMGREN, sobre todo, quien ha llamado la atención sobre la importancia de éste síntoma. Publica la observación de 43 enfermos atacados de bocio exoftálmico, de los cuales 34 chicas y 9 niños; la talla es superior a la normal en el 84 por ciento de las niñas y el 100 <sup>por 100</sup> de los

muchachos. NERTS y GALLI MAININI hacen del crecimiento el signo cardinal de la hipertiroides en el niño.

Esta aceleración del crecimiento se vuelve a encontrar en nuestros tres jóvenes enfermos; hemos además advertido un hecho que ya había sido advertido por Nixon; la aceleración del crecimiento es el primero, en orden cronológico de los signos clínicos del hipertiroidismo en el niño. Esto se hace especialmente impresionante, si nos fijamos en nuestros tres casos, periodo por periodo, en el crecimiento en mm. por mes.

1. caso. Paciente num. 3

8 años: a los 8 años 9 meses: 3,3  
8 años 9 meses hasta 9 años 3 meses: 7,5  
9 años 3 meses hasta 9 años 8 meses: 15. Aparición del hipertiroidismo.  
9 años 8 meses hasta 10 años 3 meses: 2,9  
10 años 3 meses hasta 11 años: 2,2

2. caso. Paciente num. 4

9 años hasta 10 años 2 meses: 7,1  
10 años 2 meses hasta 11 años 4 meses: 4,7  
11 años 4 meses hasta 12 años 2 meses: 6  
12 años 2 meses hasta 12 años 8 meses: 10,8  
12 años 8 meses hasta 13 años: 20,0 se advierte la hipertir.  
13 años hasta 13 años 2 meses: 7,5  
13 años 2 meses hasta 13 años 8 meses: 1,4

3. caso. Paciente num. 5

4 años 7 meses hasta 5 años 3 meses: 8  
5 años 3 meses hasta 5 años 8 meses: 7  
5 años 8 meses hasta 6 años: 6 se advierte la hipertiroides  
6 años hasta 6 años dos meses: 10  
6 años 2 meses hasta 6 años 5 meses: 18,3 operación

6 años 5 meses hasta 6 años 11 meses: 3,3  
6 años 11 meses hasta 8 años 1 mes: 3,2  
8 años 1 mes hasta 11 años 4 meses: 4,6  
11 años 4 meses hasta 13 años 7 meses: 4,8 pubertad.

En nuestros tres enfermos, el empuje del crecimiento es muy destacado en el momento del hipertiroidismo, pero en los tres, la aceleración del crecimiento existía ya antes que el hipertiroidismo hubiera sido diagnosticado. Quiere decir ésto que no existía todavía en aquél momento? Nosotros no lo creemos; el niño no siente las palpitaciones que deberían provocar el eretismo cardio-vascular y probablemente ésto es la causa de que el hipertiroidismo no se diagnostica en él, mas que de un modo relativamente tardío.

### III. ALTERACIONES OSEAS APARECIDAS EN EL CURSO DEL HIPERTIROIDISMO INFANTIL.

KUMMER (1917), es el primero en llamar la atención de los clínicos sobre la existencia de una osteoporosis en el curso de la enfermedad de Basedow.

AUB, BAUER, HEATH, REPES (1929), son los primeros en abordar el estudio bioquímico de éste fenómeno, llegando a demostrar que la excreción de calcio, tanto fecal como urinario, está aumentada en el hipertiroidismo y disminuída en el hipotiroidismo; éstos trabajos demuestran que ésta enfermedad debe acompañarse de una demineralización del esqueleto. Por el contrario, la tasa sanguínea del calcio en el suero es estrictamente normal, como lo han visto Mc CULLAGH (1928) AUB, BAUER, (1929) PUPPEL (1941), GROIS (1941).

Esta coincidencia de una excreción aumentada de calcio, y fósforo, con una tasa normal de éstos dos elementos en la sangre, conduce a ALBRIGHT (1947) a pensar que la osteoporosis del hipertiroidismo es

debida a una carencia de la materia nitrogenada que forma la trama de los huesos.

A este hecho se debería que el organismo hipertiroideo tenga habitualmente un balance nitrogenado negativo. Esto era el hecho, en los hipertiroideos estudiados por AUB, BAUER, HEATH (1929).

SNAPPER, ha descrito dos casos de hipertiroidismo con decalcificaciones extremas del esqueleto que provocan la presentación de deformaciones y fracturas de varias regiones. Después de la intervención quirúrgica, el balance cálcico de negativo que era, se transforma en positivo, pero esto no basta aún al cabo de algunos años para recalificar el esqueleto. Esta decalcificación ósea tiene por consecuencia clínica la osteoporosis y la osteomalacia.

AUB, BAUER, NEATH y RAPER (1929), han demostrado que el grado de decalcificación depende:

1. De la duración de la enfermedad.
2. De la intensidad de la pérdida de calcio.
3. De la ingestión diaria de calcio en los alimentos.

LAACKE (1955), afirma no observar correlación alguna entre la duración del hipertiroidismo y las modificaciones óseas. La frecuencia de las manifestaciones clínicas de la decalcificación ósea en el curso del hipertiroidismo, ha sido muy diversamente apreciada, por los diferentes clínicos. MEANS (1934) observó en las radiografías frecuentes hallazgos de signos de decalcificación, pero dice no haber observado nunca síntomas clínicos que revelasen éstas osteopatías.

BRUNNER (1940) describe diez casos de osteomalacia en 22 pacientes. CALDEN (1953) en 110 casos de hipertiroidismo encuentra 22 que presentan en las radiografías signos evidentes de decalcificación.

WILLIAMS y MORGAN (1940) hacen un estudio muy minucioso de 22 enfermos de Basedow, encontrando fracturas patológicas en 4 de éstos pacientes.

PLUMER, DUMCOP y MORRE (1928) en cinco casos de hipertiroidismo en los cuales se les hizo autopsia, encuentran en dos de éstos fracturas patológicas y se reducían a polvo bajo la presión de los dedos.

LICHTENSTEIN y JAFRE, han visto en el caso de un niño la asociación de displasia caseosa con el hipertiroidismo.

#### CASOS CLINICOS. PACIENTE 6.

El conjunto de éstas consideraciones nos ha llevado a incluir en nuestro material de estudio, dos casos de niños hipertiroideos, con profundos cambios del metabolismo cálcico y que presentaban alteraciones vertebrales del tipo de la enfermedad de SCHEVERMAN.

#### Caso I.

El 8 de Mayo de 1955, el niño M. R. de 12 años de edad asiste a FRANCORCHAMPS, a una prueba automovilista acompañado de sus padres. Estos nos cuentan que el niño jamás había presentado una afección nerviosa o endocrina, siendo hasta entonces un excelente alumno, ocupando siempre los primeros puestos de la clase. En éste momento, su peso era de 43,9 kg. su talla de 1.48.

Un vehículo participante en la prueba, abandona la pista yendo a estrellarse contra los espectadores, habiendo herido ligeramente a la madre del niño, que se encontraba a su lado. Al niño no le pasa nada; pero bajo la influencia del susto y del choque nervioso tan violento que ha tenido, emprende velozmente la huída hacia el bosque; alcanzado por los espectadores, vuelve nuevamente a escaparse, emprendiendo

una veloz huída, siendo al fin alcanzado por los guardias no descubriéndose su identidad sino pasadas unas horas, durandole el choque emotivo varias horas y solo le desaparece de una manera lenta y progresiva.

Después de éste accidente, el niño queda extremadamente nervioso y angustiado, adelgazando y sin poder continuar acudiendo al estudio. Se le somete a reposo hasta el final de las vacaciones. Su estado parece mejorar, comenzando de nuevo sus estudios en el colegio el 1 de Sebpre. de 1955, pero al final del mismo mes tiene que ser retirado de la clase porque se encuentra con mucha fatiga, palpitaciones, con disnea de esfuerzo y muy nervioso, siendo incapaz de hacer sus tareas y aprender sus lecciones.

En este momento, el niño ha perdido nueve kg. de peso que tenía antes del accidente, teniendo además febrícula de alrededor de 37,5.

El niño es examinado por diferentes especialistas. Un cardiólogo constató una taquicardia de alrededor de 100 por minuto, arritmia respiratoria, pero sin ningún trastorno objetivo a la auscultación ni en el electrocardiograma.

Todos los diagnósticos son errados, hasta que un día un médico constata una hipertrófia del tiróides enviándonos al paciente al servicio el día 5 de Diciembre de 1955, o sea, siete meses después del choque emotivo primario. El niño tiene en éste momento 12 años - 7 meses, pesa 38,2 kg y mide 1,49 mt.

No hay exoftalmos, pero el signo de De Graefe es fuertemente positivo. A la palpación del cuello se encuentra una hiperplasia moderada de la glándula tiroides. Existe un ligero temblor de dedos con las manos extendidas, el pulso es de 112 por minuto. La T.A. es de 11,5/7. A la auscultación del corazón no se encuentra otra anomalía que un eretismo cardiovascular. Nada de particular en el examen pulmonar y del abdomen. La temperatura de 37,5. El metabolismo basal es de + 38 %.

El niño es puesto en completo reposo, poniéndole además el siguiente tratamiento:

a) Tomar tres veces al día comprimidos de glicerofosfato de cal 50cgs Prominal 5 cg. Aneurina 2 cg. y

b) 3 veces al día comprimidos de 50 mg. de Propyl-Tiuracilo.

Este tratamiento provoca una mejoría lenta y progresiva del enfermito y después de tres meses del tratamiento, se vé como aumentó su peso a 42,5 kgs. y una talla de 1,52 m. sin presentar febrículas. El pulso ha descendido a 88 por minuto, pero aún tiene el signo de Graefe. No puede estudiar so pena de fatigarse rápidamente.

El M. B. en este momento ha descendido a + 16 %.

Dos meses más tarde (5-5-56) su estado ha mejorado notablemente, no padece fatiga, su peso ha llegado a 43,3 kg y su talla a 1.54 m. siendo autorizado a regresar a sus clases por la mañana y bajando la dosis terapéutica a dos comprimidos del preparado sedativo y dos comprimidos de 50 mg de PROPYL-TIURACILO.

El niño no soporta con facilidad la reiniciación de sus estudios y afortunadamente llegan las vacaciones, interrumpiéndose el 2 de Julio sus labores escolares.

El 14 de Julio de 1956, su estado ha mejorado notablemente, pesando 44,1 kg. y siendo su talla de 1.55 m. Su pulso es de 80 por minuto. No tiene temblor y el signo de <sup>DE</sup>GRAFE ha desaparecido, su metabolismo basal es de + 9 %

La dosis medicamentosa es bajada a 2 comprimidos del calmante y 1 comprimido de 50 mg. de PROPYL-TIURACILO.

El 14 de Septiembre de 1956 es pedida una radiografía de columns porque el niño se queja de incontinencia; se constata por un lado la presencia de una espina bífida y por otra parte una deformación de las vértebras lumbares, conocidas bajo el nombre de enfermedad de SCHEUER-MANN. Se vé al núcleo de los discos imprimirse en semicírculos sobre dos caras vertebrales y al mismo tiempo que las vértebras tienen ten-

dencia a volverse cuneiformes.

La parte anterior de los discos, a consecuencia de la presión, detiene el crecimiento en altura de las vértebras pudiéndose observar el desarrollo de lesiones de osteocondritis a nivel de la columna dorsal, D VII, tiene un aspecto cuneiforme.

El 5 de Octubre de 1956, a raíz de un violentísimo temporal que le causa un gran miedo al paciente, hace una recidiva de hipertiroidismo caracterizada por:

1. Aceleración del pulso 96 por minuto.
2. Eretismo cardio-vascular moderado
3. Aumento del metabolismo basal + 23%
4. Pequeñas temperaturas vespertinas de 37,2.
5. Incapacidad total para el estudio.
6. Angustia.

El paciente es sometido nuevamente a un completo reposo, administrándole dos comprimidos del calmante, 3 comprimidos de 50 mg. de PROPYL-TIURACILO y además por la noche, cuando iba a la cama, 15 mg. de ATARAX.

Bastante rápidamente ésta nueva crisis es dominada, pero a continuación por el hecho de su nerviosismo y gran predisposición a la fatiga, el niño no puede continuar normalmente el curso en el colegio, debiendo reducir a 2 o 3 horas de lecciones diarias, llevando en las principales materias del programa un moderado retraso.

Su crecimiento se efectúa normalmente: el 26 de Julio de 1957, pesa a los 14 años 46,2 kg. y mide 1,62 m.

Caso II. Paciente num. 8.

A. J. Es una niña de 13 años, demasiado crecida para su edad y es por éste motivo que vienen sus padres a consultar al médico.

Ella ha tenido en efecto una estupenda salud, aparte de las enfermedades banales y ligeras de la infancia.

Ella trabaja muy bien en clase y con excelentes resultados. Tiene buen apetito.

Una sola cosa preocupa a sus padres; despues de algunos meses ella empieza a crecer de una manera anormalmente rápida, a tal punto de tener la talla excesiva de 1.78 m. a los 13 años. Es, sobre todo después de algunos meses, cuando el crecimiento es muy rápido. He aquí en efecto los datos que nosotros hemos podido recoger en esta paciente:

<u>Edad</u>	<u>Talla en cm.</u>
9 años	141 cm.
10 años 2 meses	151
11 años 4 meses	157,5
12 años 2 meses	163,5
12 años 8 meses	170
13 años	178

Al examen físico se encontró una niña que a primer golpe de vista puede tener de 18 a 20 años, debido a la gran estatura, pero su actitud y temperamento pueril, contrasta con el desarrollo físico, esta mas bien delgada y un poco jorobada.

La palpación del cuello revela la presencia de una hiperplasia muy neta del tiróides y de una consistencia bastante sólida.

No hay ni exoftalmos ni signo de <sup>DE</sup>GRAFE. No tiene temblores. La piel es muy húmeda.

El pulso es de 108 por minuto con un eretismo cardiovascular moderado que la enferma no aperecibe.

La tensión es de 16/6,5. A la auscultación no hay ninguna anomalía; ni a nivel de corazón ni de pulmones. No ha tenido todavía las reglas. Los senos están bastante bien desarrollados, lo mismo que la vulva y el vello pubiano y axilar. Los reflejos tendinosos son bastante vivos. La radiografía del cráneo no muestra ninguna anomalía, teniendo una silla turca normal. Las muñecas muestran un aumento de los puntos de osificación de cerca de dos años, dando el aspecto radiográfico de una mano de 16 años.

La radiografía de la columna dorsal muestra a nivel de D VII y D VIII un aspecto cuneiforme, lo que explica la tendencia a la cifosis de ésta jovencita.

Por el contrario, no hay ninguna alteración a nivel de la columna lumbar, como habíamos observado en el caso precedente.

#### IV. DISCUSION.

El hipertiroidismo en el niño es conocido clásicamente por provocar:

1. Alteración profunda del metabolismo cálcico.
2. Una aceleración del crecimiento.
3. Un avance de los puntos de osificación.

Por consiguiente, como lo hemos demostrado en la introducción, el hipertiroidismo tiene un efecto desastroso sobre el metabolismo fósforo-cálcico, puesto que AUB, BAUER y colaboradores (1924) han visto un aumento de la excreción del calcio y del fósforo en el transcurso del hipertiroidismo, lo que puede elevar a la demineralización del esqueleto, siendo más importante en el hipertiroidismo que en la enfermedad de VON RECKLINGHAUSEN. Como lo han visto en ciertos casos AUB (1937) y SNAPPER (1938). En los casos 1 y 2, hemos estudiado los balances cálcicos, viendo como son considerablemente negativos, modificándose bajo el tratamiento médico en un caso, quirúrgico en el otro, mejorando

progresivamente para hacerse positivo después de un cierto tiempo, cuando los síntomas hipertiroides habían desaparecido. Como observamos en el cuadro IV, la calcemia y la fosforemia no han sufrido modificaciones.

Con respecto al crecimiento, hemos podido en nuestras observaciones establecer la curva de crecimiento desde antes de la aparición de la enfermedad hasta encontrar la talla definitiva.

Lo que hay de más característico es la divergencia en la talla definitiva de nuestros 3 enfermos.

Una de ellas (caso 3) se ha visto un neto adelanto del crecimiento, en el momento del hipertiroidismo, pero después de la operación el crecimiento ha recobrado su ritmo normal y en la totalidad, la talla definitiva es normal.

En otro caso (Caso 1), se ha visto un avance de su crecimiento en el momento del hipertiroidismo, pero éste crecimiento se ha detenido después en forma prematura y la talla definitiva es absolutamente inferior a la normal, o sea, de 1.46 m.

La tercera (caso 2) no solamente ha experimentado un gran empuje de crecimiento en el momento del hipertiroidismo, sino que éste crecimiento ya se había acelerado desde hacía ya mucho tiempo, y aun cuando el crecimiento se haya detenido rápidamente, después de implantar el tratamiento, la talla definitiva, es netamente superior a la normal, o sea de 1.81 m.

Todo esto puede explicarse por el hecho de que, como lo han advertido HOLMGREN y WELTI, la aceleración del crecimiento es debida al desarrollo precoz de epífisis, pero al mismo tiempo éstas, como los cartílagos de conjunción, se calcifican de manera prematura.

Esto explica que, como nosotros WELTI y KENNEDY hayan visto paradas bruscas del crecimiento que pueden conducir a que los niños hipertiroides no alcancen mas que una talla pequeña que vendría a ser lo que MARAÑÓN llama infantilismo hipertiroides.

En los dos últimos casos, hemos demostrado las alteraciones óseas que el trastorno del metabolismo cálcico puede llegar a desencadenar en el transcurso del hipertiroidismo infantil, sobreviniendo una calcificación de baja calidad.

Esto es precisamente lo que nosotros encontramos a nivel de la columna vertebral en los dos jóvenes pacientes.

Los núcleos de los discos intervertebrales se adentran en los cuerpos vertebrales destruyéndoles, estando la parte anterior de los cuerpos vertebrales mal irrigados y con tendencia hacia la atrofia produciéndose la deformación de las vértebras en cuña típica de la enfermedad de SCHEUERMANN.

Es a nuestro conocimiento la primera vez que se han observado alteraciones semejantes en el curso del hipertiroidismo infantil. Estos casos nos demuestran que se hace necesario, por una parte, radiografiar sistemáticamente la columna vertebral del niño hipertiroideo y por otra parte, sistemáticamente explorar el funcionamiento del tiróides en los niños diagnosticados de la enfermedad de SCHEUERMANN.

-----

CAPITULO V.

ACCION DE LOS ANABOLIZANTES PROTEICOS SOBRE  
EL BALANCE CALCICO EN EL BASEDOW

-----

A. Acción de los andrógenos

1. Propionato de testosterona (casos clínicos)

2. Fenil-propionato de norandrostenoína (casos clínicos)

B. Acción de los estrógenos

C. Discusión.

-----

Es bien sabido que las necesidades más urgentes del calcio son aseguradas en el organismo por la hormona paratiroidea; ésta hormona toma del tejido óseo el calcio necesario y por su influencia sobre el riñón elimina el fósforo.

Por el contrario, debe existir un sistema antagonista que controle los aportes de fósforo y calcio, lo mismo que su fijación sobre el hueso. La protección de la calcemia por la paratiroides tiene una estrecha unión con los procesos que aseguran la protección de la trama protéica del hueso.

A continuación, estudiaremos la influencia que sobre la regulación y fijación del calcio ejercen los andrógenos y estrógenos.

Contrariamente a lo que se ha observado en el animal, las modificaciones del metabolismo fósforo-calcio ejercidas por la influencia de los andrógenos y estrógenos en el hombre, no son apreciables, sino en los pacientes que sufren una decalcificación y nunca en los sujetos normales.

Nosotros estudiaremos los balances en pacientes, que debido a su hipertiroidismo, presentan una profunda alteración del metabolismo cálcico, produciendo una osteoporosis, es decir, pacientes con trastornos en la edificación de la trama orgánica del hueso, dando como lógica consecuencia que las sales de calcio al no ser fijadas por los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental del hueso se encuentran en las heces y en las orinas. Es, sin embargo, difícil de afirmar que no exista en ésta alteración ósea del hipertiroidismo un trastorno en la absorción o en la eliminación del calcio.

#### A. Las modificaciones del balance cálcico bajo la influencia de los andrógenos.

La influencia de los andrógenos sobre el metabolismo cálcico es

diferente, según que se estudie en los pájaros, en los mamíferos o en el hombre. Mientras que la testosterona no parece ser susceptible de modificar la fijación ósea en los pájaros y ratones (BENOIT y CLAVERT, WENT, WORTH); al contrario, en el hombre tiene una acción poderosa, pero los documentos encontrados en la literatura son muy escasos y fragmentados; los unos hablan sobre la calcemia, los otros sobre la fijación ósea.

LA FONTEIN, es el primero en señalar en 1945 que la testosterona provoca en la segunda hora una hipercalcemia, lo mismo en el hombre como en la mujer, en personas normales o en las paratiroidectomizadas.

Estudios muy completos concerniendo a la acción de los andrógenos sobre el metabolismo del calcio, han sido realizados por REINFENSTEIN y ALBRIGHT, en mujeres lesionadas por osteoporosis de la menopausia; por nuestra parte hemos hecho el estudio en pacientes con hipertiroidismo con un gran trastorno del metabolismo cálcico.

## I. ACCION DEL PROPIONATO DE TESTOSTERONA EN EL HIPERTIROIDISMO.

### Caso I. -

Sra. Ver. L. -32 años, ha visto, como consecuencia de contrariedades, que le aparecía un bocio, hace cinco meses; desde entonces, está nerviosa, sufre palpitaciones, ha adelgazado 6,2 kg. ha visto que se espaciaban sus reglas y disminuían en abundancia.

En el examen, se palpa una tiróides uniformemente <sup>en</sup> aumentada en volumen, de consistencia bastante firme y no conteniendo nódulos. Hay exoftalmia ligera con signo de De Graefe; existe temblor de dedos en extensión, la piel está húmeda.

El pulso late 108 veces por minuto, la tensión arterial es de 14/6,5 existe eretismo cardio-vascular y en la auscultación se oye un soplo sistólico en foco mitral; no obstante, no existe ningún signo de descompensación cardíaca.

El metabolismo basal está en + 36 p. 100

El examen hematológico es:

Hb 83 p. 100

G.R. 4.320.000

G.B. 7.600

Fórmula leucocitaria N 63

E 2

B 0

L 29

M 6

Colesterol: 131 mg p. 100

Calcemia: 10.2 mg.

Fosforemia: 3.7 mg.

El balance cálcico se determina, 3 series de 3 días consecutivos, después el enfermo recibe, con exclusión de cualquier otro tratamiento, cada tres días una inyección intramuscular de 25 mg. de propionato de testosterona.

Continúan determinándose los balances cálcicos.

Este tratamiento no tiene ninguna influencia sobre el estado de hipertirismo de la enferma; en efecto, después de quince días, el metabolismo basal es todavía + 32 p. 100, el pulso está en 100 por minuto, la enferma ha ganado 800 g.

El colesterol está en 145 mg. p. 100

La calcemia en 10.0 mg.

La fosforemia en 3.4 mg.

He aquí un cuadro que dá las variaciones de los balances cálcicos en el curso de esta experiencia.

Cuadro I

Modificación del balance cálcico del Caso I de hipertiroidismo tratado con el propionato de testosterona.

Periodo	Aporte Ca mg.	Excreción de calcio mg			Balance mg
		urinar.	fecal	total	
<u>Antes tratamiento</u>					
1	712	228	642	870	- 158
2	682	209	637	846	- 164
3	704	204	649	853	- 149
<u>Durante tratamiento</u>					
1	702	192	647	839	- 137
2	716	188	626	814	- 198
3	674	158	588	746	- 72
4	708	164	613	777	- 69
5	692	171	591	762	- 70
6	710	159	609	768	- 58

El propionato de testosterona, sin modificar la intensidad del hipertiroidismo, ha mejorado el balance cálcico; no ha conseguido hacerlo positivo, pero ha atenuado la pérdida, cotidiana de calcio, y ello sin modificación de la calcemia o de la fosforemia.

Caso 2. -

Sra. Geo. A. - 52 años. Atacada hacia cuatro meses de una hipertrofia de la tiroides, ha perdido 5,2 kg. sufre palpitaciones, es de una nerviosidad y una emotividad muy grandes; desde entonces, duerme mal, experimenta una sensación de fatiga y transpira abundantemente.

Es menopáusica desde hace cuatro años y no experimenta mas que escasas rachas de calor.



He aquí el resultado de las exploraciones sobre el metabolismo cálcico:

Cuadro II.

Balances cálcicos sobre el segundo caso de hipertiroidismo tratado con propionato de testosterona.

Periodos	Aport. Ca. mg.	Excreción calcio en mg.			Balance mg
		urinaria	fecal	total	
Antes tratamiento:					
1	710	327	995	1322	- 612
2	685	289	983	1272	- 587
3	683	298	988	1286	- 603
Durante tratamiento					
1	692	262	982	1244	- 552
2	723	221	935	1156	- 433
3	680	187	835	1022	- 342
4	685	178	845	1023	- 338
5	702	189	863	1052	- 350

Si el tratamiento por el propionato de testosterona no ha modificado la hipertiróides, ha modificado por el contrario, los balances cálcicos; los que eran fuertemente negativos, ya que la pérdida cotidiana era cerca de 600 mg por día, no se han hecho positivos sino francamente menos negativos, alrededor de 350 mg. por día.

A pesar de estas modificaciones importantes del balance, la calcemia y la fosforemia no se han modificado.

Al mismo tiempo, las rachas de calor han disminuido.

Posteriormente, la enferma fué tratada por el tratamiento clásico por el Propil-Tiural y el Prominal.

Después de cinco meses, su hipertiróides se había desvanecido; en efecto, el peso había aumentado a 61,6 kg., el pulso era de 78 sin eretismo cardio-vascular y no había ya palpitaciones.

Las exploraciones dan:

Metabolismo basal + 6 p. 100

Colesterol 187 mg. p. 100

Calcemia 9.7 mg.

Fosforemia 3.7 mg.

Una nueva serie de 3 balances cálcicos de tres días, se ha practicado y dá el resultado siguiente:

Cuadro III

Balances cálcicos de 3. caso de hipertiróides después del tratamiento con Prominal y Propil-tiuracil.

Periodo	Aporte Ca Mg	Excreción de Ca (Mg)			Balance mg
		urinaria	fecal	Total	
1	715	127	480	607	+ 108
2	703	142	474	616	+ 87
3	710	135	493	635	+ 82

Cuando el hipertiroidismo estaba compensado gracias al tratamiento con los anti-tiroideos, el balance cálcico se había hecho positivo, sin modificación de la calcemia ni de la fosforemia.

2) Hipertiroidismo tratado con fenilpropionato de nor-androstenolona.

Caso 1. -

Sra. Alb. E. - 28 años. Se siente fatigada y nerviosa desde hace tres meses; desde entonces tienen una molestia en la garganta y ha advertido una hinchazón del cuello. Sus reglas no se han modificado apenas; tiene palpitaciones y adelgaza 4,7 kgs.

En el examen, hay brillo en la mirada, con signo de De Graefe; al tacto se palpa una tiróides hiperplasiada, de consistencia blanda, con un nódulo indurado en el lóbulo derecho. Existe temblor con los dedos en extensión, la piel está húmeda.

La pulsación es de 118 por minuto, la tensión es 13/5,5, hay eretismo cardio-vascular. Pesa 54 kgs. por 1.62 m.

El metabolismo basal es + 42 p. 100

El examen hematológico da:

He 82 p. 100

G.R. 4.620.000

G.B. 7.050

Fórmula leucocitaria N 63

E 1

E 0

L 29

M 7

Colesterol ~~439~~ mg. p. 100

Calcemia 9.6 mg.

Fosforemia 3.7 mg.

La enferma es sometida a una serie de tres balances cálcicos tres días seguidos.

Después recibe cada seis días una inyección intramuscular de 25 mg. de fenilpropionato de nor-androstanolona.

Este tratamiento no es de ninguna influencia sobre la hipertiróides, ya que, después de quince días, el metabolismo basal es todavía + 39 p. 100 y el peso está en 54.2 kgs. La calcemia está en 9.7 mg. y la fosforemia en 3.8 mg.

Se practica una nueva serie de 5 balances de tres días.

He aquí el resultado de éstas exploraciones:

Cuadro I

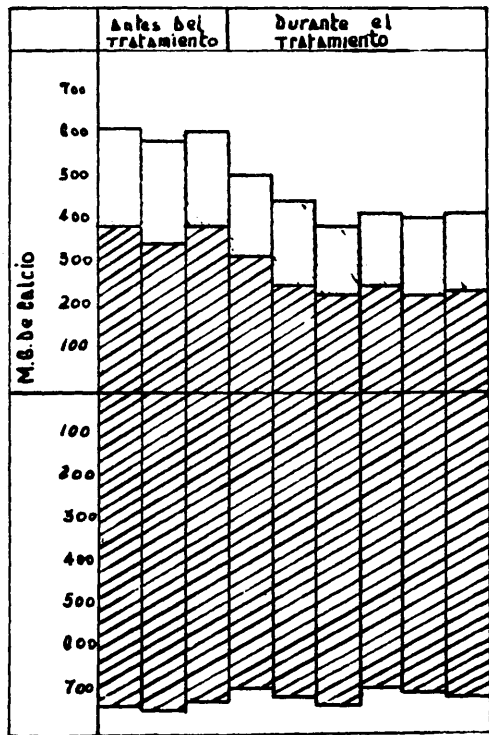
Balances cálcicos en el la caso de hipertiroidismo tratado con Fenilpropionato de nor-androstanolona

Periodo	Aporte Ca Mg	excreción de calcio mg			Balance mg
		urinaria	feçal	total	
<b>Antes tratamiento</b>					
1	715	228	1102	1330	- 615
2	729	242	1079	1321	- 592
3	708	208	1103	1311	- 603
<b>Durante tratamiento</b>					
1	692	192	1012	1204	- 512
2	704	188	958	1146	- 442
3	721	176	948	1124	- 403
4	687	160	942	1102	- 415
5	702	172	928	1100	- 398
6	710	168	950	1118	- 408

El fenil propionato de nor-androstanolona, sin conseguir hacer positivo el balance cálcico, que era particularmente malo en éste caso, ha conseguido reducir netamente la pérdida de calcio, puesto que ésa ha pasado de 600 mg. por día a aproximadamente 400 mg. por día y ésto sin que el hipertiroidismo haya sido modificado, ni la calcemia y la fosforemia se hayan modificado.

B. LAS MODIFICACIONES DEL BALANCE CALCICO BAJO LA INFLUENCIA DE LOS ESTROGENOS.

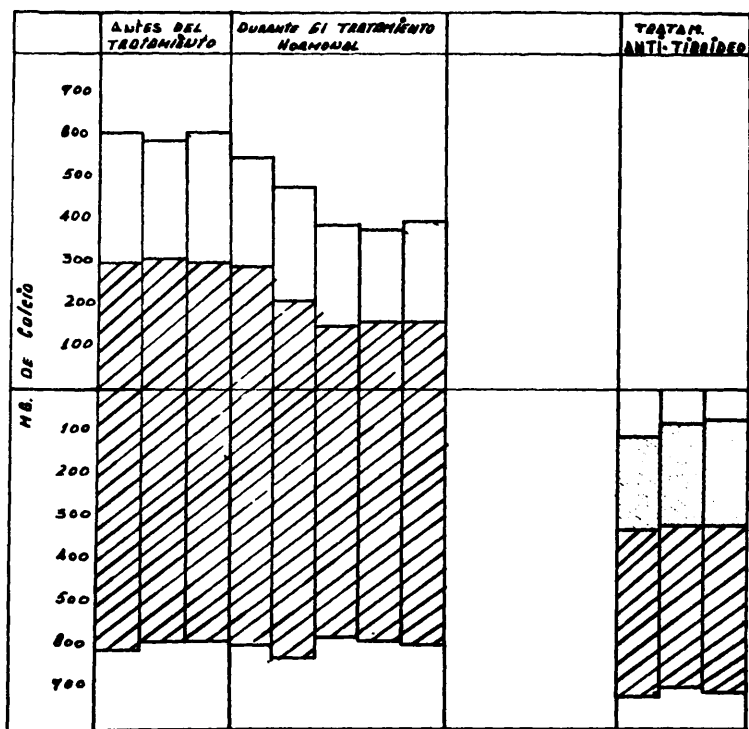
La existencia de decalcificaciones después de la menopausia, los enanismos con aplasia crónica, la acción que los estrógenos ejercen en los pájaros y mamíferos, le han dado a ALBRIGHT, la idea de utilizar la foliculina para fijar el calcio en la osteoporosis, siendo nu-



EXCRECION URINARIA  
EXCRECION FECAL

Caso Nº 1 Tratado por  
Fenilpropionato de NOANDROSTERONA

EXCRECION URINARIA  
EXCRECION FECAL



EXCRECION URINARIA  
EXCRECION FECAL  
Retención

Caso Nº 2  
TRATADO POR PROPIONATO DE TESTOSTERONA

merosos los casos reportados, después de 1947, de pacientes tratados por ésta hormona con la consecutiva mejoría en su osteoporosis.

El trastorno del metabolismo de calcio en los enfermos hipertiroideos que hemos estudiado, lleva consecuentemente, al cabo del tiempo, a producir una osteoporosis y los estrógenos administrados por nosotros (benzoato de estradiol en dosis de 5 mg. semanal) han producido un doble efecto:

a) Mejoría de la sintomatología tiroidea

b) Como anabolizante

1) Reduciendo el calcio fecal por aumentar la reabsorción intestinal y la reducción de la excreción cálcica del calcio endógeno.

2) Sobre todo, la disminución del calcio urinario, lo que nos prueba un aumento en la fijación del calcio por el sistema óseo.

Las observaciones clínicas de pacientes tratados con estrógenos, hechas por nosotros con su resultado terapéutico, han sido ya discutidos en el sub-capítulo B, del capítulo IV.

### C. DISCUSION.

Las hormonas esteróides, andrógenos y estrógenos, según las experiencias de ALBRIGHT, tienen un efecto anabolizante. Hemos podido demostrar en éste capítulo los resultados terapéuticos que, en pacientes con hipertiroidismo y con balances cálcicos negativos, producen estas dos clases de esteróides.

En los dos primeros casos, de hipertiroidismo, hemos implantado el tratamiento con el propionato de testosterona (25 mgs. cada tres días) que nos ha devuelto a la normalidad los balances cálcicos.

En los cinco casos tratados con estrógenos (benzoato de estradiol) en una dosis de 5 mgs. semanales, hemos obtenido los mismos resultados, subrayando que, al mismo tiempo que se vuelven positivos los balances cálcicos, mejora la sintomatología hipertiroidea.

Estas hormonas estrógenos y androgénos, al aumentar la tasa de proteínas y disminuir su eliminación, mejorando el balance nitrogenico, responsable, que la trama ósea del hueso aumente el poder de fijación del calcio.

Por último, hemos estudiado en un caso de hipertiroidismo tratado con fenilproprionato de nor-androstenolona, derivado androgénico, a una dosis de 15 mgs. cada seis días. Hemos visto, que sin conseguir hacer positivo el balance cálcico, que era particularmente malo en este caso, se reducía netamente la pérdida de calcio, sin que el hipertiroidismo haya sido modificado. No había modificación tampoco de la calcemia, ni de la fosforemia.

Los resultados están resumidos en el cuadro numero I de la página 162

-----

CAPITULO VI

ALTERACIONES RADIOLOGICAS PRODUCIDAS POR LA PERTURBACION  
DEL METABOLISMO DEL CALCIO (OSTEOPOROSIS) EN EL  
BASEDOW

-----

- I. Breve estudio de las causas de osteoporosis.
- II. Osteoporosis del hipertiroidismo

- a) Comentarios.
- b) Casos clinicos.
- c) Discusion.

-----

## I. CAUSAS DE OSTEOPOROSIS.

Entre las enfermedades metabólicas del hueso en el adulto, tiene gran importancia aquella que es debida a una pequeña calcificación del hueso. Para ALBRIGHT, ésta poca calcificación se debería principalmente a dos causas:

- 1) Un defecto de la formación de la matriz ósea (osteoporosis)
- 2) Un defecto de la calcificación de la materia ósea (osteomalacia)

Nos ocuparemos en éste apartado de la primera causa, es decir, aquella en la cual la formación de la matriz ósea se encuentra alterada. Diremos de paso, lo mismo que han observado ALBRIGHT-ROBERTON, que además de ésta gran diferencia de causa, entre la osteoporosis y la osteomalacia, no existe en la primera ninguna alteración del metabolismo del calcio y fósforo. Son muchas las condiciones que pueden conducir en la clínica a la osteoporosis.

Daremos el cuadro de causas que ALBRIGHT (1948) da como más frecuentes:

### 1. DEFECTO EN LOS OSTEOLASTOS.

- a) Disminución por stress  
Atrofia por inmovilización.
- b) Falta de estrógenos
  1. Estado post-menopáusico
  2. Hipoestronismo-congénitoAgénesis de ovario
- c) Defecto congénito osteoblástico  
Osteogénesis imperfecta.

## 2. DEFECTO DE LA MATRIZ.

### a) Pérdida de andrógenos

1. Eunucoidismo
2. Osteoporosis semil

### b) Pérdida de proteínas

1. Malnutrición
2. Hipoavitaminosis C.
3. Síndrome de Cushing
4. Reacción de alarma

## 3. OSTEOPOROSIS DE CAUSA DESCONOCIDA.

### a. Acromegalia

### b. Osteoporosis idiopática.

Sin apartarnos de ésta clasificación, nuestra experiencia en la observación de éste trastorno, junto con MARAÑON, encontramos que las condiciones más frecuentes, en las que se puede encontrar la osteoporosis son:

1. ATROFIA DIFUSA, en donde el estímulo normal de la actividad osteoblástica está ausente.
2. EXTREMA VEJEZ, en donde el tejido óseo, igual que otros tejidos, (pelos, piel, músculos) están atrofiados.
3. ESTADOS DE MALA NUTRICION, en los cuales el requerimiento protéico del organismo no es suficiente, y la matriz ósea, igual que otros tejidos, están en deplección.
4. SINDROME DE CUSHING. En el cual, la naturaleza de la osteoporosis es muy discutida.
5. SINDROME HIPERTIROIDEO. - En donde, el aumento de hormona tirotoxicica aumenta el catabolismo de las proteínas.
6. OSTEOPOROSIS IDIOPATICA. - De causa desconocida.
7. ESTADO POST-MENOPAUSICO. - En el cual hay una disminución de los estrógenos, que son un estímulo para los osteoblastos.

Como vemos, el problema de la osteoporosis es amplio y complejo, y cada uno de éstos apartados etiológicos, merece no solo capítulo aparte, sino estudios muy completos que si ya se han iniciado, no están del todo aclarados, restando mucho por conocer.

Nosotros, nos detendremos a considerar el apartado quinto: OSTEOPOROSIS DEL SINDROME HIPERTIROIDIO, capítulo lleno de interés entre la inmensa constelación etiológica y que aunque estudiado por clínicos y endocrinólogos, no se le da la importancia que se merece: pareciéndonos necesario insistir en los trastornos que el metabolismo del calcio sufre en el hipertiroidismo, pudiendo conducir a fatales consecuencias, si éste síntoma no es averiguado cuidadosamente con la ayuda de un detenido estudio radiológico y metabólico, ya que desafortunadamente los primeros trastornos clínicos, no son síntomas llamativos y las molestias son poco menos que frecuentes.

## II. OSTEOPOROSIS DEL HIPERTIROIDISMO.

### A. Comentarios. -

Ha sido KUMMER (1917) el primero en llamar la atención de los clínicos sobre la existencia de una osteoporosis en el curso de la enfermedad de Basedow.

BAUER, AUB, ROPES (1929) abordan el estudio clínico de este fenómeno, demostrando que el hipertiroidismo se acompaña de una demineralización del esqueleto.

ALBRIGHT, BAUER y AUB (1931) demuestran que el aumento de excreción de calcio, provocado por la tiroidina, no es más que el resultado de una acidosis. Estos mismos autores nos ponen en evidencia que la excreción del fósforo puede ser considerable y alcanzar siete veces

lo normal. En estas condiciones, la demineralización del esqueleto llega a ser muy acentuada, siendo, a veces, aun mayor que la producida en el hiperparatiroidismo. Si la excreción de calcio y fósforo está muy aumentada en el curso del hipertiroidismo, su tasa sanguínea es, por el contrario, estrictamente normal. Mc CULLAGH (1928) AUB, BAUER, HEATH y ROPES (1929) y SNAPPER (1940).

Esta coincidencia de una excreción aumentada de calcio y de fósforo, con una tasa normal de éstos dos elementos en la sangre, conduce a ALBRIGHT (1947) a pensar que la osteoporosis del hipertiroidismo es debida a una carencia de la materia nitrogenada, que forma la trama de los huesos.

A este hecho, se debería que el organismo hipertiroideo, tenga habitualmente un balance nitrogenico negativo. Esto era el hecho, en los hipertiroideos estudiados por AUB, BAUER, HEATH y ROPES (1929). En otros, KINSELL, HERTZ y REIFENSTEIN (1944) han llegado a combatir la hipercalcemia de un hipertiroideo y modificar el balance nitrogenico negativo por la administración de propionato de testosterona.

SNAPPER (1938) ha descrito dos casos de hipertiroidismo con decalcificación extrema del esqueleto, que provoca la presentación de deformaciones y fracturas de varias regiones. Después de la intervención quirúrgica, el balance de negativo que era, se transformó en positivo, pero esto no basta, aún al cabo de algunos años para recalcificar el esqueleto.

Esta decalcificación ósea tiene por consecuencia clínica, la osteoporosis y la osteomalacia. Estos dos aspectos clínicos de la decalcificación en el hipertiroidismo, no se encuentran en todos los casos. AUB, BAUER, HEATH y ROPES (1929) han demostrado que el grado de decalcificación depende:

- 1) De la duración de la enfermedad.
- 2) De la intensidad de la pérdida de calcio.
- 3) De la ingestión diaria de calcio con los alimentos.

LAAKE (1955) afirma no observar correlación alguna entre la duración del hipertiroidismo y las modificaciones óseas. La frecuencia de las manifestaciones clínicas de la decalcificación ósea, en el curso del hipertiroidismo, ha sido muy diversamente apreciada por los diferentes clínicos.

MEANS (1939) observó frecuentemente en las radiografías, signos de decalcificación, pero dice no haber efectuado nunca síntomas clínicos que revelasen estas osteopatías.

BRUNNER (1940) describe 10 casos de osteomalacia en 22 pacientes, CALDEN y ABBOTT (1943) en 110 casos de hipertiroidismo encuentran 22 que presentan en las radiografías signos evidentes de decalcificación. WILLIAMS y MORGAN (1940) hacen un estudio muy minucioso de 22 enfermos de Basedow, encontrando fracturas patológicas en 4 de éstos pacientes. MORGAN (1942) ha descrito en el hipertiroidismo una osteoporosis, yendo a la par con miopatía y oftalmoplejía postoperatoria. PLUMMER, LUNLOP y MOORE (1928) en cinco casos de hipertiroidismo, en los cuales se les hizo autopsia, encuentran en dos de éstos, fracturas patológicas, mientras que en los otros, las costillas eran quebradizas y se reducían a polvo bajo la presión de los dedos.

BODENHEIMER y BARCHAM (1942) han observado que las lesiones aparecen en primer lugar en los pequeños huesos planos y en las vértebras y solo más tarde en los huesos largos.

B. CASOS CLINICOS.

Caso I. -

Pilar M. de la V. 22 años, de Sigüenza (Provincia de Guadalajara)

Antecedentes familiares: No hay antecedentes bociógenos en la familia.

Antecedentes personales. - Nace de embarazo a término, parto eutócico. Crecimiento y desarrollo completamente normales. Siempre ha sido muy nerviosa.

Enfermedad actual. - Se encuentra muy nerviosa, con angustia ha perdido unos 5 kilos de peso en 3 meses. Crisis de palpitaciones. Los ojos los nota más salidos y con una mirada más brillante. Le ha aparecido un bulto en el cuello difuso.

Examen clínico. - Enferma tipo II. Facies de angustia. Mirada exoftálmica y brillante, muy nerviosa. A la palpación del cuello se aprecia una glándula tiroidea, hiperplasiada, de consistencia blanda, se aprecia latido arterial. Corazón: auscultación: arrítmico, taquicárdico, se auscultan salvas de extrasístoles. Soplo sistólico en foco mitral. Pulso 98/minuto. T.A. 12/9. Temblor acentuado en extremidades superiores. Hiperreflexia tendinosa.

Examen hematológico.      Hb: 87%  
   G. R. 4.300.000  
   G. B. 5.000

Fórmula leucocitaria:    N 62  
   E 0  
   B 0  
   L 36  
   M 2

Colesterina total: 198,37 mgs %

Metabolismo basal: + 53 %

Calcemia: 11 mgs. %

Calciuria: grupo III de KEATTING.

Radiografía de cráneo: Se aprecia ligera osteoporosis que se localiza en regiones fronto-parietal y occipital. Silla turca normal. No se aprecian calcificaciones.

Caso 2. -

Mary Carmen G. G. 24 años, soltera, de Sama de LANGREO (P. de Oviedo).

Antecedentes familiares. - No se recogen antecedentes embriopáticos ni bociógenos dentro de su familia. La región es abundante en bocios.

A. P. Nace de embarazo a término- parto normal. Lactancia materna hasta los 2 años. Crecimiento psico-físico normal.

Enfermedad actual. - Desde hace 5 años se encuentra muy nerviosa. Los ojos se le han ido protuyendo. Ultimamente nota oleadas de calor que le suben por el cuello a la cara. Tiene mucha transpiración. Crisis de palpitations. Ha perdido dos kilos de peso en el último mes. Le ha aumentado mucho el apetito. Tolerancia mejor el frío que el calor. Le ha aumentado de volumen el cuello.

Examen clínico. - Peso 53 kilos. Enferma tipo II, regular estado de nutrición, presenta fuerte exoftalmia - facie de fatiga. Signos de DE GRAEF-FE-ENRTH-MOEBIUS, positivos. Temblor fino de los párpados. Cuello: a la palpación se nota una hiperplasia difusa de la glándula tiroidea, de consistencia blanda. Signo y maniobra de MARAÑÓN positiva.

Corazón: auscultación tonos apagados. Pulso: 96/minutb. T. A.

12.6/8. Temblor en ambas extremidades superiores. Reflejos osteotendinosos exaltados.

Laboratorio. - Hb 85 %

G. R. 4.400.000 (Valor globular 0.98)

G. B. 7.600

Fórmula leucocitaria: N 67

E 1

B 0

L 30

M 2

V. S. 5 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total 163.87 mgs.

Colesterina libre: 68.80 mgs.

Calcemia: 14 mgs.

Calciuria: Grupo III de KEATTING.

Exploración con isótopos radioactivos.

Glándula hiperfuncional con hiper captación: 52%

Radiografía de cráneo. - Demineralización de la bóveda. Signos netos de osteoporosis progresiva. No se aprecian calcificaciones intracraneales.

Silla turca de apariencia normal.

Macizo facial normal.

Caso 3. -

Carmen F. C. 21 años. Soltera. Natural de Salices (Cuenca)

A. F. - No hay ningún antecedente endocrinopático en el árbol genealógico. Daremos aquí un breve resumen de su historia, que se puede consultar en el capítulo IV, apartado A. caso num. 8. Es una paciente que consulta porque hace dos meses empezó a sentirse muy nerviosa. Se le volvieron saltones los ojos, con mirada brillante. Crisis de palpitaciones. Transpira mucho. Tolera mejor el frío que el calor. En dos meses ha perdido 3 kilos de peso.

Examen clínico. - Facies basedowide. Mirada brillante exoftálmica.

En cuello se palpa un tiróides bilobulado de consistencia resistente y superficie nodular. Peso 45 kilos, pulso 120/ minuto. T. A. 11,5/6.

Datos complementarios: Metabolismo basal + 58 %. Calciuria Grupo IV de KEATTING. Isótopos radioactivos: Hipercaptación.

Radiografía del cráneo: es completamente normal.

Caso 4. -

Señorita Rosita F. Fern. 22 años de edad, soltera, estudiante.

A. F. Sin importancia.

A. P. Nace de embarazo normal, parto distócico, nace muy cianótica.

Habló solo a los 8 años.

V. Genital: Menarquia: 10 1/2 años

Enfermedad actual. - Desde la edad de 6 años viene padeciendo una sensación de opresión, a nivel del cuello que ultimamente le han aumentado. Nerviosismo, irritabilidad, palpitaciones. Ha perdido peso.

Examen clínico. - Mirada exoftálmica muy brillante. Signo de DE GRAEFE + Maniobra y signo de MARAÑÓN positivo. Cuello, a la palpación se aprecia un nódulo tamaño de una almendra, temblor en extremidades superiores.

Metabolismo Basal + 20 %. pulso 96 T. A. 16. 5/6,5

Para más datos de laboratorio consultar en el capítulo IV, apartado A, caso num. 9.

Protocolo radiográfico. - Cráneo mesocéfalo, sin alteraciones estructurales de la bóveda. Neumatización y desarrollo normal. Silla turca en balón.

Caso 5. -

Manuela A. de 36 años. Casada. De Pozoblanco (Córdoba).

A. F. No hay ningún dato endocrinopático de interés

A. P. Nace de parto eutócico. alimentación materna, primeros pasos, palabras y dentición en época normal.

Enfermedad actual. - Flojedad, pérdida de peso 10 kilos y diarrea. Muy nerviosa. Hace un año empezó a notar los párpados hinchados. Desde hace un mes se siente con mucha angustia, transpira y tiene mucho temblor en las manos y piernas.

Examen clínico. - Exoftalmos bilateral. Temblor de párpados al cerrar los ojos. Signo de DE GRAEFE +

No se palpa tiróides. El pulso es de 84/ minuto.

T. A. 13,5/5. Se ausculta soplo sistólico en punta. La piel esta húmeda.

El examen hematológico:

Hb 90 %

G. R. 4.850.000 (Valor globular: 100)

G. B. 15.700

Fórmula leucocitaria: N 66 %  
E 4 %  
B 0 %  
L 30 %  
M 2 %

V. S. 5 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 198,34 mg %

Colesterina libre: 77.40 mgs %

Esteres de colessterina: 120.97 mgs %

Metabolismo basal + 53%

Calcemia: 11 mgs

Na: 346,6 mgs ‰

K 19,9 mgs ‰

Radiografía de cráneo: es practicamente normal.

Caso 6. -

Ana M. P. 34 años. Consulta porque desde hace seis años, siente ardor en el estómago y eructos ácidos, sobre todo antes de las comidas. Ahora se siente muy nerviosa y con palpitaciones, muy excitable y con diarrea. Ha perdido unos cinco kilos de peso.

Examen clínico. - Sin exoftalmos. Temblor intenso de los párpados al cerrar los ojos. En cuello se palpa una glándula tiroidea, ligeramente hiperplasiada. El pulso es rítmico de 80 pulsaciones por minuto. T. A. : 13/8,5. EL estado de nutrición es deficiente.

El examen hematológico dá los siguientes resultados:

Hb. 97 %

G. R. 4.250.000 (Valor globular: 107)

G. B. 4.400

F. leucocitaria: N 58

E 2

B 36

M 4

V. S. 9 mm. (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 189,75 mg %

Colesterina libre: 73,10 mgs %

Relación  $\frac{\text{Esteres de colessterina}}{\text{Colesterina total}} = 0,61$

Calcemia 12 mgs. %

Metabolismo basal: + 32%

Calciuria grupo III de KEATTING

Radiografía de cráneo . - Protocolo: Cráneo mesocéfalo. No hay alteraciones estructurales en base. Ligera reabsorción de la tabla externa a nivel del vertex con imagen en espícula. No se aprecian calcificaciones intracraneales. Silla turca normal.

Caso 7. -

Juana M. G. 25 años. Casada. Natural de la Calzada (P. de Segovia). Reside en Madrid. En enero de este año comienza a sentirse mal con temblor de manos, obnubilación de la vista, un nerviosismo muy acentuado, ce faleas frecuentes.

Aumento visible de su nerviosismo. Nos dice que ella se palpa un pequeño bulto en la región del cuello. Tiene un apetito voraz con deseo

de comer a toda hora. Pierde peso considerablemente. Actualmente 47 kilos.

Examen clínico. - Ligero exoftalmos. En cuello se palpa una glándula tiroidea aumentada, difusa y de consistencia blanda. Maniobra de Marnón:†. Temblor en extremidades superiores. Pulso: 96/ minuto. T. A. 11/6 se ausculta en foco mitral con soplo sistólico.

Examen hematológico.

Hb 95 %  
G. R. 4.600.000 (Valor globular: 103)  
G. B. 7.100  
Fórmula leucocitaria: N 46  
E 2  
B 0  
L 49  
M 3  
V. S. 7 mm (1<sup>a</sup> hora)  
Calcemia: 10 mg %  
Fosforemia: 4.45 %  
Metabolismo basal + 59 %

Protocolo radiográfico: Radiografía lateral de cráneo: Hipomineralización en bóveda. Enrarecimiento de las clinóides posteriores. No se aprecian calcificaciones intracraneales.

Caso 8. -

Maria P. A. 34 años. Natural de Salmerón (Provincia de Guadalajara).

Consulta porque desde junio del año pasado y a raíz de constantes disgustos dentro de su vida marital presenta anorexia, náuseas frecuentes, sensación de angustia gástrica, insomnio, enflaquecimiento, pesaba 72 kilos y en el transcurso de Junio a Julio perdió 12 kilos. Gran temblor de sus extremidades superiores, mirada brillante. Tiene diarrea.

Examen clínico. - Mirada exoftálmica. Signo de DE GRAEFE +. En cuello engrosado en lado derecho se palpa glándula tiroidea, hiperplasiada con pequeños nódulos, resistentes, indoloros, lisos, que siguen los movimientos de la deglución. Latido en ambas nodulaciones. Pulso 88 por minuto arrítmico. T. A. 14/9. Temblor acentuado en extremidades superiores.

Examen hematológico: Hb: 76 %  
G. R. 4.100.000  
G. B. 5.800

Fórmula leucocitaria: N 51 %  
E 2  
B 4  
L 41  
M 2

Calcemia: 10 mgs %

Metabolismo basal + 20%

Isótopos radioactivos: retención a las veinticuatro horas del 68,5%

Radiografía lateral de cráneo: sin alteraciones estructurales de la bóveda.

Caso 9. -

D. A. de 33 años, natural de Villarda (P. de Palencia), Casada.

Enfermedad actual. - Viene a consultar porque desde el 1 de Enero de éste año, empezó a notar que perdía peso, notándose muy nerviosa, irritable y con gran transpiración. En mayo pasado, se acentúan sus molestias, consulta con un médico que la trata como cardiaca pero ha seguido perdiendo peso y empieza a notar palpitaciones a nivel del cuello. Tiene su mirada más brillante y fija - sus ojos están más exaltados, consulta un oculista que nos la manda al servicio.

Examen clínico. - Enferma tipo II, en regular estado de nutrición. Mirada exoftálmica. Signos de De Graefe +, Helwag +. En cuello a la inspección, se aprecia salto arterial, a la palpación se nota un tiróides aumentado de volumen, con aumento de temperatura. Consistencia blanda. Extremidades superiores con fino temblor en los dedos.

Tensión: 12,5/6. Pulso: 104/minuto.

Examen hematológico:

Hb 85 %

G. R. : 4.300.000

G. B. 3.200

Fórmula leucocitaria: N 46

E 1

B 0

L 51

M 2

V. S. 16 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total: 198,37 mgs. %

Colesterina libre: 73,10 mgs. %

Esteres de colessterina: 125,27 mgs. %

Metabolismo: + 44 %

Calcemia: 10 mgs. ‰

Calciuria: grupo IV de KEATTING

Radiografía lateral de cráneo: Hipomineralización. Discreto grado de osteoporosis en *tabla* interna más marcada en región occipital y en bóveda. No se aprecian calcificaciones intracraneales. Silla turca aparentemente normal.

Caso 10. -

P. P. P. de 30 años, ~~se~~tera. Natural de Cuellar (P. de Segovia) Hace un año, a raíz de un susto, se encuentra muy nerviosa. Hace cuatro meses que empieza a notar un bulto pequeño en la parte central del cuello; Tiene palpitaciones, anorexia, insomnio y gran dificultad para encontrar el sueño. Ha perdido peso: 5 kilos en cuatro meses.

Examen clínico. - Piel húmeda de buena temperatura. Mirada fija, brillante, ligero exoftalmos. Gran retracción de los párpados superiores. Ligero signo de De Graefe +. En cuello: a la inspección se nota abultado, a la palpación se encuentra un ~~tiróides~~ aumentado de tamaño, conserva su forma de consistencia semidura. Signo de Marañón +. Pulso 86/minuto. Tensión 12,5/8. Se aprecia temblor en las manos.

Examen hematológico: Hb: 93%  
G. R. 4.500.000 (V. Globular: 1,03)  
G. B. 5.700

Fórmula leucocitaria: N 64  
E 3  
B 0  
L 31  
N 2

V. S. 15 mm (en 1<sup>a</sup> hora)

Metabolismo basal + 10 %

Calcemia: 14,75 mgs %

Calciuria: grupo III de KEATTING

Isótopos radioactivos: Hipercaptación 92 %

Eliminación urinaria: 18 %

Radiografía lateral de cráneo: Normocéfalo, osteoporosis, difusa y marcada más especialmente en región frontal y occipital. Macizo facial normal.

Caso 11. -

Isabela L. L. 25 años, soltera. Natural de Madrid.

Hace un año adelgazó 8 kilos en dos meses, teniendo gran depresión y angustia al mismo tiempo que le iba aumentando el cuello. Sentía muchas palpitaciones. Temblor en las manos y se encuentra muy nerviosa. Gran sudoración. Cambio de carácter.

Examen clínico. - Enferma tipo II. Buen estado de nutrición. Exoftalmos bilateral. Signo de DE GRAEFE + en el ojo izquierdo. Signos de ROSEMBACH y de MOEBIUS positivos. El cuello corresponde a su tipo. A la palpación se encuentra una glándula tiroidea, hiperplásica más accentuada en la parte central, que tiene el tamaño de una mandarina. Signo de Maniobra de MARAÑÓN +, 88 pulsaciones. T. A. 11,5/7

Examen hematológico:

Hb 91 %

G. R. 4.700.000

G. B. 5.400

Fórmula leucocitaria:      N 51  
   E 1  
   B 0  
   L 45  
   M 3

V. de S. 2 mm (1<sup>a</sup> hora)

Colesterina total 185.43 mgs

Colesterina libre: 61,80 mgs

Esteres de colessterina: 116,63 mgs

Metabolismo basal: + 10%

Calcemia 10,5 mgs %

Fósforo: 3.5 mgs %

Calciuria grupo III de KEATTING

Radiografía lateral de cráneo: Cráneo mesocéfalo. Ligeras alteraciones estructurales de la bóveda. Se inició la demineralización a expensas de la tabla interna, en región occipital y frontal. Osteoporosis inicial. Mucoso facial dentro de la normalidad.

#### Caso 12. -

M. R. de 12 años de edad. Consulta porque a raíz de un gran susto, el niño quedó extremadamente nervioso y angustiado, adelgazando y sin poder continuar atendiendo a los estudios. Ha perdido 9 kilos de peso sobre su peso que tenía antes del accidente.

Al examen clínico encontramos: un signo de DE GRAEFE fuertemente positivo. A la palpación del cuello se encuentra una hiperplasia moderada de la glándula tiroidea. Existe un ligero temblor con las manos extendidas. Pulso 112/minuto. T. A. 11,5/7. Eretismo cardiovascular. Metabolismo basal: + 38 %. Es pedida una radiografía de columna porque el niño se queja de incontinencia. Se constata por un lado la presencia de una espina bífida y por otra parte una deformación de las vértebras lumbares; se ve al núcleo de los discos imprimirse en semicírculos sobre las dos caras vertebrales. Y al mismo tiempo que las vértebras tienen tenden-

cia a volverse cuneiformes. La parte anterior de los discos, a consecuencia de la presión, detiene el crecimiento en altura de las vértebras, observándose el desarrollo de lesiones de osteocondritis a nivel de la columna dorsal.

### Caso 13.

A. J. es una niña de 13 años, demasiado crecida para su edad. ES lo único que preocupa a sus padres pues siempre ha tenido en efecto una estupenda salud. Es sobre todo después de algunos meses cuando el crecimiento es muy rápido, tiene una talla de 1.78m.

Al examen físico se encontró una niña que a primer golpe de vista puede tener de 18 a 20 años, debido a su gran estatura. La palpación del cuello revela una neta hiperplasia del tiróides y de una consistencia bastante sólida. No tiene exoftalmos ni signo de De GRAEFE. Pulso 108 por minuto. Eretismo cardiovascular moderado. T. A. 14/6,5. No ha tenido todavía las reglas. Senos bien desarrollados. Reflejos tendinosos son bastante vivos.

Radiografía de cráneo: normal. - Las muñecas muestran un aumento de las puntas de osificación de cerca de dos años.

La radiografía de la columna dorsal muestra a nivel de D VII y D VIII un aspecto cuneiforme con demineralización, lo que explica la tendencia a la cifosis de ésta jovencita.

### C. DISCUSION.

Como hemos demostrado a lo largo de los anteriores capítulos, el hipertiroidismo tiene un efecto desastroso sobre el metabolismo fósforo-calcio, y puesto que AUB, BAUER, HEATH (1929) han visto un aumento de la excreción de calcio en el transcurso del hipertiroidismo.

Nosotros hemos visto a lo largo de nuestro estudio que la excreción aumentada de calcio conduce a un BALANCE CALCICO NEGATIVO. Lo que puede llevar a la demineralización del esqueleto, y que es puesto en evidencia en el plano radiográfico por la frecuencia de una osteoporosis.

En nuestro estudio hecho sobre 13 casos diagnosticados de hipertiroidismo, los 11 primeros son adultos y pertenecen al sexo femenino. Hemos hecho sistemáticamente un estudio radiográfico y en el 50 % hemos encontrado signos evidentes de osteoporosis.

Radiográficamente, la osteoporosis que se produce en el síndrome hipertiroideo no presenta signos propios característicos ni mayormente diferenciales, y es fácil confundirla con la que se produce en la senilidad, en la menopausia, en el síndrome de CUSHING y en otras dolencias mas.

Afirmamos con LAACKE que no hemos visto relación entre el grado de osteoporosis y la duración del síndrome hipertiroideo.

En ninguno de nuestros pacientes, hemos encontrado alteraciones paratiroides, a que pudiera atribuirse el trastorno del metabolismo cálcico.

Anatomopatológicamente, el hueso osteoporótico presenta algunas características que le singularizan: la cortical se halla adelgazada, comprobándose la sustitución de la esponjosa por tejido fibroso y grasa, presenta consistencia blanda. Es evidente el aumento de los espacios interosteosos.

Por ultimo, diremos que nuestro estudio en los 11 primeros casos ha sido sobre radiografía lateral de cráneo. Apuntamos la rareza de las calcificaciones intracraneales observada. Igualmente nos llama la atención la manifiesta normalidad de las sillas turcas, y junto a las bóvedas osteoporóticas e hipomineralizadas se hallan macizos faciales de apariencia normal. Según nuestras observaciones, se trata de una demineralización progresiva, no tan solo en cuanto a la intensidad que va cobrando la lesión, conforme pasa el tiempo, sino también en cuanto produciéndose en un sector del esqueleto va progresando hacia nuevas zonas. Los niveles de calcio y fósforo en suero han sido absolutamente normales.

El Hipertiroidismo al aumentar al catabolismo protéico dá como resultado la inhibición de la normal absorción de las sales cálcicas por el tejido óseo. Nosotros no podemos descontar la posibilidad que puede existir de la combinación del estado tirotóxico y un componente menopáusico en los pacientes que cuentan con una edad de alrededor de 50 años.

Para finalizar, en los casos 12 y 13 no es extraño que en estas condiciones si el hipertiroidismo sobreviene en el niño donde estimula su crecimiento, se provoque una calcificación de baja calidad.

Esto es precisamente lo que nosotros encontramos a nivel de la columna vertebral en los dos jóvenes pacientes.

-----

CAPITULO VII

-----

CONCLUSIONES

Después de los trabajos de la escuela de ALBRIGHT que remontan a 1929, se sabe que el hipertiroidismo entraña en el hombre un empobrecimiento en el calcio orgánico que se traduce en el plano bioquímico, por un balance cálcico negativo, sin modificaciones de la calcemia y sobre el terreno clínico por una osteoporosis que puede llegar a revestir las formas más graves.

Los conocimientos sobre el control de la actividad funcional del tiróides han puesto en evidencia en éstos últimos años que su actividad no es independiente del resto del complejo de glándulas endocrinas, pues ésta glándula estaría bajo la dependencia del lóbulo anterior de la hipófisis, donde la actividad puede a su turno ser influenciada por numerosos factores, especialmente por factores hormonales.

Nuestra tesis tiene por objeto al análisis de un cierto número de casos particulares donde la acción del tiróides sobre el metabolismo del calcio estaría influenciada por factores que por sí mismos abocarían a una repercusión sobre el comportamiento de este metal.

Dentro de éstos factores, aquél que parece el más importante, es la acción de los estrógenos que por intermedio de su acción anabolizante sobre las proteínas poseen una acción importante sobre el metabolismo cálcico; la administración de estrógenos favorece la fijación del calcio, la castración favorece la depleción del calcio.

Por otra parte, en un cierto número de casos, la castración y su equivalente fisiológico la menopausia, entraña una exaltación de la actividad del tiróides, pudiendo conducir a la enfermedad de Basedow, algunas veces de marcada gravedad.

El estudio que nosotros hemos hecho tiene por finalidad demostrar que por una parte en los casos en que no se había implantado tratamiento, había un balance cálcico negativo, particularmente desfavorable, y por otra parte, que la implantación de un tratamiento patogénico a base de estrógenos a altas dosis, lleva rápidamente a una mejoría total de la situación.

También hemos traído en nuestro trabajo para estudiar su influencia, otras sustancias esteróides, el Propionato de testosterona y el Fenil-Propionato de Norandrosteralona, que tienen igualmente una acción fuerte y neta sobre el metabolismo del calcio.

Otra situación que ha retenido igualmente nuestra atención, es aquella del hipertiroidismo en el curso del crecimiento. Se sabe que en efecto el hipertiroidismo estimula el crecimiento total, empobreciendo la calcificación de los cartílagos de crecimiento, pudiendo entrañar a veces enanismos por detención prematura de este crecimiento.

Nuestros balances han demostrado que en los niños el hipertiroidismo se acompaña de un balance cálcico fuertemente negativo que nos puede explicar la malísima calcificación de su esqueleto, nuestro estudio nos ha permitido constatar que éste empobrecimiento entraña alteraciones óseas, especialmente a nivel de la Columna vertebral, como es el caso de los dos pacientes que hemos estudiado.

Este estudio, nos pone en evidencia el gran interés del metabolismo de calcio en el hipertiroidismo.

Por último, nuestra investigación se completa con el examen radiográfico del esqueleto que debe ser hecho en todos los casos graves y antiguos de la enfermedad de Basedow, así como en todas las situaciones en donde el metabolismo del calcio puede estar particularmente perturbado. cómo en el caso de la infancia, la menopausia o el acompa-

ñamiento de una castración.

En resumen, y para finalizar, las conclusiones a que hemos llegado són:

I. Que, junto con ALBRIGHT y colaboradores, confirmamos la existencia de una profunda alteración del Metabolismo de Calcio en el Síndrome Hipertiroideo reflejado.

- a) Por Balances cálcicos negativos
- b) Por grados diversos de osteoporosis

II. Que en el Hipertiroidismo de la castración y la menopausia, la alteración del metabolismo del calcio (reflejada en los planos bioquímicos y clínicos) es consecuente a:

- a) El propio hipertiroidismo.
- b) Un desequilibrio Hipofiso-Tiro-Ovárico.
- c) Rotura del equilibrio andrógenos-estrógenos (por baja de la producción de éstas dos hormonas, de acción anabolizante, imprescindibles para la fijación del calcio en la matriz ósea).

III. Que la terapéutica a base de hormonas estrógenos-andrógenos, produce en el hipertiroideo doble acción beneficiosa:

- a) Estimulando la anabolía protéica.
- b) Mejorando los propios síntomas hipertiroideos.

IV. Que el hipertiroidismo en el niño provoca:

- A. Alteración profunda del metabolismo del calcio.

B. Trastorno en la curva de crecimiento.

C. Avance en los puntos de osificación.

En apoyo de la primera afirmación hemos encontrado a lo largo de nuestra tesis:

1. Balance cálcico negativo en todos los pacientes.
2. Alteraciones óseas, debidas a una calcificación de baja calidad (que es lo que nosotros hemos encontrado a nivel de la columna vertebral).

V. Que la osteoporosis debida al hipertiroidismo, se ve aumentada en circunstancias en las que se suman factores que aumentan el catabolismo protéico.

VI. Que se impone el estudio radiográfico, cuidadoso y sistemático del esqueleto óseo, en los pacientes afectos de hipertiroidismo, especialmente en la etapa del crecimiento.

-----

BIBLIOGRAFIA

-----

- ALBRIGHT-F. , The effect of hormones in osteogenesis in man.  
Recent progress in horm. research-I-293-1947.
- ALBRIGHT-F, BAUER, M. y AUB-J. C. - Studies of calcium and phosphorus metabolism- The influence of the thyroid gland and the parathyroid hormone upon the total acid-base metabolism- J. Clin. Investigation-10-187-1931-
- ALBRIGHT-F. , BAUER-M. , y AUB-J. C. - Studies on calcium and phosphorus metabolism: effect of parathyroid hormone- J. Clin. Investigation-7-139-1929-
- ARREAZA PLAZA C. - Thesis doctoral-Madrid-1953-
- AUB-J. C. - The use of calcium and the choice of a calcium salt- J. A. M. A. -109-1. 276-1937-
- AUB-J. C. -ALBRIGHT-F. , BAUER-W. , y ROSSMEISL-E. - Studies of calcium and phosphorus metabolism- In hypoparathyroidism and chronic steatorrhea with tetany, with special consideration of the therapeutic effect of thyroid-J. Clin. Investigation-II-211-1932-
- AUB J. C. , BAUER-M, HEATH-C, y ROPES-M. - Studies of calcium and phosphorus metabolism- The effects of the thyroid hormone and thyroid disease -J. Clin. Investigation-7-97-1929-
- AUB-J. C. -y R. F. FARGUHARSON. - Calcium and phosphorus metabolism in various metabolic and bone diseases. J. Clin. Investigation-II-235-1932.
- BAISSETA A, -DOUSTE-BLARY. - Experimental investigation of the influence of thyroxine and oestrogenes on ossification- J. Physiol (Paris) 46-731-1954.
- BEAMONT-G. E. , DODDS-E, y ROBERTSON-J-D. - Calcium and phosphorus metabolism in thyrotoxicosis -J. Endocrinol-2-237-1949.
- BENJAMIN-H. , Gérotothérapie endocrinienne. L'emploi des combinaisons d'hormones sexuelles chez les femmes. Journ. of Geront. Boston-4-3-245-1949.
- BLOOM C-F. - Thyrotoxicosis in children- Endocrinology-20-453-1936.

- BODENHEIMER-M y BARGHAM-J-S. - Skeletal manifestations of thyroid disease- Surgery-II-710-1942.
- BRUNNER-W. - Osteoporose und Kalkstoffwechsel bei hyperthyreosen- Deut-Zeitschr-Chir-254-133-1940.
- CARRASCO FORMIGERA R-C. - Un caso de hipertiroidismo infantil Archit-Esp. de Pediat (Anno XVI n° 6) Madrid 1936
- CLEMENT-R. - Le syndrome pseudobasedowien de la puberté- Press. Méd. -20-272-1949.
- CORTEVILLE-M. - Simple goitre in adolescence- Sem. Hop. , Paris- 26-414-1950.
- COURDON-J. - Vertebral epiphysitis in thyroid hypertrophy case in patient 38 years old-J. de méd. de Bordeaux-109-784-1932.
- CRAMAROSA-V. - Menopausa Chirurgical y mato di Basedow-Clin. Ostet- 36-1934.
- DUBARRY-DUBOS(H) y RIVIERE. - Hyperthyroidie tardive après castration-Action remarquable d'une implantation de folliculine- Bull. et Mém. Soc. Hop. Paris-65-759-1949.
- DUCKWORTH, G. - ELLINGER. - Ovarian hormones and calcium metabolism- J. Endocrinol. -7-7-1950.
- DUNLAP-H-F y MOORE-A-B. - Osteoporosis secondary of hyperthyroidism- M. Clin. North America-12-1. 511-1929.
- ELLIOTT P. C. - Exophtalmic goiter before one year of age- J. Pediatr. -6-209-1935.
- EVELYN E- SMITH and McLEAN F. C. - Effect on growth and chemical composition of bone in hyperthyroidism-Endocrinology 23-546-1938.
- FALLIS-Jr-R, H. -Skeletal changes associated with hyperthyroidism- Bull-Johns Hopk-Hosp-92-405-1953.
- FERNANDEZ NOGUERA-J. - El metabolismo basal en las enfermedades del tiróides-Boletin Inst-Pat-Med-7-151-1952-Madrid.
- FERNANDEZ NOGUERA-J. - Diagnóstico del hipertiroidismo-Symposium de problemas actuales de Medicina Interna-Edit. Marban. Madrid-1953.

- FIERRO-B-R - Metabolismo del calcio en el Cushing - Tesis Doctoral  
Octubre-1956-Madrid.
- FINKLER R. and BECKER. - Funcional thyroid disturbances in children -J. Newark Beth Israel Hosp. Orange I-1950.
- FOX(E) and IRVING(J) - The effect of thyroid hormone on the ossification of the femur in xenopus Laevis tadpoles -  
S. Afr. J. Méd. Sci. -15-1-2 -1950.
- GARDNER -W, and PFEIFFER C. A. - Influence of estrogens on the skeletal system, *physiol. Rev.* 23-139-165-1943.
- GOLDEN-R. y ABBOTT-H. - Relation of thyroid, adenals and island of Langerhans to malacie disease of bones -Am-J-Roentgenel-30-641-1933.
- GOLTMAN A. -SCHAFFER -M. , MARKAM. - Clinical treatment of menopausal hyperthyroidism with testosterone propionate (androgen)-New York-State J. Méd. 45-190-15-1945.
- GORTER-E. y DE GRAAF-W-C- Klini sche Diagnostiek-Stenfert Kreese N. V. -Leiden-728 y 750-1956.
- GRAMPA(GO-MARINONI. - Histologic and Histoatoradiographic aspects of thyroid folowing castration-Sperimentale 103-103-1953.
- GROSS-H-T. - Calcium therapy in hyperthyroidism-Ohio state University college Med-Post-Collegiate Clin. Assembly-8-16-1941.
- G. GREEN-LYALL. A. - Calcium metabolism of the hyperthyroidism, effect of thiouracil- *Lancet* I-828-1951.
- HERTZ -S. , DE GOLLI MAININI-C. - *J. Clin. Endocrin.* -I-513-1941.
- HOET y GESSLER. - *Patologia des tiroides-Vlaamsch-geneesk. Tijdschr* -17-281-1937.
- HOLMGREN- *Acta medica Scandinav.* -suplemento 75-1924.
- JAYLE-F. - Effets physiologiques de la castration chez la femme-*Rev. de gynéc. et de chir.* I-403-1897.
- JIMENEZ DIAZ(C)- *Lecciones sobre enfernedades de la nutrición T. III de las lecciones de patolog-médica-*  
*2e edic. -Edit. científica médica-Madrid-1950.*

- JOHNSON (J) and MARONEY (J)- The effect of thyroid on calcium metabolism-Am. J. Dis. Child. -58-118-1939.
- JOHNSTON M. -SWEENEY. - Factors affecting retention of nitrogen on calcium in period of growth (corticotropin) Adrenocorticotropin hormone- A. M. A. Am. J. Dis. Chil. -82-685-1951.
- JUNG et JACOB. - Hyperthyroidal osteoporosis case-Rev. de chir ,Paris-77-236-1939
- KENNEDY. Am. Journ. Dis. Child. -60-677-1940.
- KENNEDY-R. L-J. - The thyroid gland in Brenemann's Practice of pediatries -Vol. I-Hagerstown-Prior-1948-Chap. 38.
- KINSELL-L-W, HERTZ-S-y REIFENSTEIN-E-C. - The effect of testosterone compounds upon the nitrogen balance and creatine excretion in patients with thyrotoxicosis. J. Clin. Investigation-23-880-1944.
- Kin. Y. - Hiperthyreosis osteopathy due to hunger - J. Chosen. M. A. (Abstr. Sect. ) 28-88-1938.
- KULSDOM(M)- Postmenopausal osteoporosis with rapport of 2 cases - Neder. Tijdschr. geneesk. -97-1756-1953.
- KUMMER-R-H. - Recherches sur le métabolisme minéral dans la maladie de Basedow. Revue Méd. Suisse Romande-37-439-1917
- LAAKE- Osteoporosis in association with thyrotoxicosis Acta med. Scandinav. -151-229-1955.
- LAWSON- The diagnose and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence-81-1957.
- LEDERER-J. - Action antithyroïdienne de la folliculine en clinique. Revue belge Sc. Méd. -II-326-1939.
- LEDERER-J. - Guérison d'un Basedow de la castration par implantation de tablettes de di-propionate de ethyl stilboestrol. - Ann. d'endocrinol. ,8-420-1947.
- LEDERER-J. - Antithyroid effects of estrogens-Bruxelles-Méd-27-2240-1947.
- LEDERER-J. , Estrogens therapy of hyperthyroidism following castration or menopause late results-Ann. endocrinol. -II-459-1950.

- LEDERER-J. y WILLE-G. - Hyperthyroidie familiale latente révélée à l'occasion d'une scarlatine-Bolettino ed Atti-Italiana di Endocrinol-Livorno-Volumen III-1958.
- LICHTWITZ-A. - Des osteoporoses hormonales-Presse médicale-55-79-1947.
- LICHTWITZ - Catabolic osteoporosis due to hyperthyroidism-Presse méd. -55-162-1947.
- LICHTWITZ Clément - Les oestrogènes en relation avec le métabolisme du phosphore et du calcium- Sem. des Hop. -Paris-31-383-1955.
- LICHTENSTEIN-L. y JAFFE-H. L. - Fibrous dysplasia of bone. Arch. Pathol. - 37-777-1942.
- Mac CULLAGH-E. P. - Parathyroid glands; their relationship of the thyroid with special reference to hyperthyroidism-Arch-Int-Med-42-546-1928.
- Mc DONALD-RIDDLE - Thyroxin on estrogen induced changes in blood chemistry and endosteal bone -Endocrinology-37-23-1945.
- Mc GAVACK-T. - Symposium on endocrine and metabolic disorders use of antithyroid drugs-M. Clin. North. America -36-603-1952.
- Mac GAVACK-H. - Deficit de Vitamina A y D en asociacion con tirotoxicosa-Med-Clin-North-America-695-1953.
- Mc LEAN-F. , and HANSTINGS. - Clinical estimation and significance of calcium ion concentration in the blood-Am-J-Med-Sci-189-609-1935.
- Mac GREGOR-T. - Climateric-Med-Must-7-790-1953.
- MARAÑÓN-G. - La sangre en los Estados tiróides-Madrid-1911.
- MARAÑÓN-G. - Manual de las enfermedades del tiroides-Marin-Barcelona-1929.
- MARAÑÓN-G. - L'âge critique. - Alcon-Paris-1934.
- MARAÑÓN-G. - El climaterio en la mujer y en el hombre-Espana (Calpe)-Madrid-1937.
- MARAÑÓN-G.-GIMENA -J and POZUELO-V. - Boll. Inst. patol. méd. (Madrid) 6-12-230-1951. Note on the immediate effect of oestrogens on the blood calcium.

- MARAÑÓN-G. - El crecimiento y sus trastornos-Espasa-Calpe-Madrid-1953.
- MARAÑÓN-G. - Manual de Diagnóstico Etiológico-Espasa Calpe-S-A-Madrid-1954-(8e Edición)
- MARINE-D. -"Endemic Goitre". In glandular physiology and therapy a symposium prepared under the auspices of the council on pharmacy and chemistry of the america Medical Association - Chicago 1935.
- MEANS-J. H. - The thyroid and its diseases-Philadelphia-J. B. Lippincet a-Co-1937.
- MORGAN-H. J. - Certain constitutional manifestations of tyrotoxicosis-South-M-J-35-232-1942.
- NICOLAYSEN-R. - Physiology of calcium metabolism-Physiol. Rev. - 33-424-1950.
- NIELSEN-H. - Bone system in hyperthyroidism-Acta med. Scandinav. - 142-783-1952.
- NIXON-J. - Pediatr. -18-71-1948.
- OLESEN-K. and SCHIODT-E. - Hyperthyroidism in children Geskrift for Laeger-Copenhaegen-1948.
- PINCUS- Hydrolysis of protein in cartilage and bone-Brit. M. J. -I-287-1948
- PLUMMER-W. A. , DUNLOP-H. F. , MOORE-A. B. - cases showing osteoporosis due to decalcification in exophthalmic goiter-Proc-Stff-Meet-Mayo Clin-3-119-1928.
- PRATT-J. - Simposium on medical therapeutics; treatment during menopause-M. Clin. North-America-34-541-1950.
- PUPPEL-I. D. - Disturbance of calcium metabolism in hyperthyroid. Ohio State Univ. Colleg. Med. Post. Collegiate-Clin. Assembly-8-14-1941.
- PUPPEL-I. D. - GROSS-H. T. - MAC CORMICK-E. K. - y HERDLE-E. - Therationale of calcium, phosphorus and vitamine D therapy in clinical hyperthyroidism (-Surg-gynec-and obst-81-243-1945.
- PUPPEL-I. D. - KLASSEN-K. P. y CURTIS-M. G. - the calcium metabolism in thyroid disease-Tr-Am-As-Study goiter-221-1939.

- REIFENSTEIN, E. C. J. - and ALBRIGHT, F. - The Metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis-J. Clin. Investigation. 26-24-1947.
- REIFENSTEIN-E-C-Jr, ALBRIGHT-F-y WELLES-S-L- The accumulation, interpretation and presentation of data pertaining to metabolic balances, notably those of calcium, phosphorus and nitrogen-J. Clin-Endocrinol-5-367-1945.
- ROSE, E. -RUSSELL-S- BOLES Jr;- Symposium on clinical medicine; in thyrotoxicosis hipercalemia (simulating hyperparathyroidism) M. Clin. North. america-37-1715-1953.
- SHERMAN-H-C-Chemistry of food and nutrition-N. Y. -Macmillan C-O-1941-6<sup>o</sup>-ed.
- SHOHL-A. T. y PEDLEY-F. G. -Arapid and accurate method for calcium in urine - J. Biol-Chem-56-537-1922.
- SNAPPER-I. - Les maladies osseuses-Masson et Cie-Paris-1938.
- SOULE-S. - Treatment of postsurgical menopause by implantation of estradiol (estrogen) pellets-J. Internat Coll. surgeons -16-622-1951.
- STANLEY M. M. - and FAZEKAS- Thyrotoxicosis simultating hyperparathyroidism-The american journal of medicine-7-262-1949.
- STRONK-M. - Hyperthyroidism in childhood- Leyden,110-117-1948.
- STUART-K. C. - y STUART S-S. - physical growth and development- En el libro de "pediatra de Mitchelly Nelson" Filadelfia-1950.
- SUENDERHAUF-H. - AEPPLI- Therapy of climateric manifestations with combination of estradiol (estrogen) and testosterone propionate (androgen) Schweiz. Med. Wehnschr. -82-589-1952.
- TAYLOR-S. - Calcium as a goitrogen- J. Clin. E, docrinol. Metab. 14-1412-1954.
- TEICHMANN-G. - The dood calcium level in thyrotoxicosis Dtsch-Gesundhwe s-6-1912-1951.
- TROUSSEAU-A. - Clinique médic. de l'Hôtel-Dieu, Paris, 2-1877.

TUFFIERT- y MAUTE. - Les accidents de la ménopause artificielle-  
Essai de pathogénie-Press-Méd-20-181-1912.

WELLY y LAROCHE G. - La puberté-Masson-Paris,1938.

WILLIAMS-R-H. y MORGAN- H. J. - Thyrotoxicosis osteoporosis-Internat-  
Clin-2-48-1940.

-----