

celular subcutáneo, está infiltrado por una substancia gelatinosa de naturaleza mucinoide. La capa adiposa, muy engrosada. Immerwol, en el último Congreso de Roma, ha citado un hecho de verdadera lipomatosis subcutánea, comprobada en la autopsia. Hay además, no sólo en la piel, sino también en todo el organismo, una proliferación notable de tejido conjuntivo, que altera la estructura de varios órganos (lesiones de las glándulas y de los folículos pilosos de la piel, nefritis intersticial, etc.). La presencia de la mucina ha sido comprobada en todos los tejidos y aun en la sangre. También se ha asignado á este cuerpo una influencia primordial en la determinación de las perturbaciones morbosas; pero Gündler no ha encontrado indicios de ella en un caso de mixoedema operatorio. Las lesiones del sistema nervioso han sido poco estudiadas. Se ha notado, por último, la hipertrofia compensadora de la hipófisis y la persistencia del timo.

ETIOLOGÍA — Investigar las causas del mixoedema, vale tanto como investigar los orígenes de la alteración tiroidea. Desde este punto de vista, aún estamos reducidos á conjeturas.

En el idiotismo mixoedematoso, se ignora la razón de la falta congénita de la glándula. Bourneville atribuye alguna influencia al alcoholismo y á la tuberculosis pulmonar de los padres.

En cuanto al mixoedema adquirido, se sabe que sobreviene en la edad adulta, generalmente entre treinta y cincuenta años y que es mucho más frecuente en el sexo femenino. En 109 casos, se han contado 94 en la mujer. Para explicar esta predilección, ¿no podría suponerse que los diversos actos de la vida genital de la mujer, que sufre los accidentes de la menstruación, del embarazo, la lactancia, etc..., deben tener un influjo predisponente, acaso por las congestiones tiroideas de que van acompañadas? El mixoedema aparece en todos los climas y razas.

Las causas reales son todavía mal conocidas. Con justa razón deben mencionarse las *enfermedades infecciosas* que á menudo van acompañadas de inflamaciones del cuerpo tiroides. La tiroiditis, que no es muy rara en el curso de estas enfermedades, evoluciona lenta y silenciosamente hacia la esclerosis del órgano. Algunos hechos bien comprobados hacen indubitable este origen. Los autores ingleses habían mencionado ya explícitamente la aparición rápida del mixoedema después del reumatismo articular agudo. Mendel (1) lo ha visto desarrollarse á consecuencia de una erisipela de la cabeza y de un ataque de reumatismo articular. Köhler (2) ha citado un caso de mixoedema de origen sifilítico

es que, algunos meses después de la tiroidectomía, se puede á su vez extirpar las glándulas paratiroidianas sin que el conejo muera, compensándose superficialmente la hipertrofia pituitaria. Por parte de los *riñones*, la alteración del epitelium de los tubos flexuosos está caracterizada simplemente por la aparición de vacuolas en el protoplasma. Estas vacuolas, aunque artificiales, faltaban en los animales testigos. Entre las lesiones de los *órganos genitales* se encuentra, ya la atrofia, ya la hipertrofia de los ovarios, y en la mayor parte de los machos la decadencia funcional de los testículos. En fin, en el *sistema óseo*, el autor ha comprobado un retardo considerable en el crecimiento de los huesos, sobre todo en longitud. No se trata, en ese caso, de una osificación prematura de los cartilagos de unión; por el contrario, hay retardo en su osificación. La detención en el crecimiento revela una degeneración especial de estos cartilagos, caracterizada por una menor proliferación celular, la atrofia y aun la destrucción parcial de las células, en tanto que la substancia fundamental aumenta de espesor y sufre una transformación fibrilar y una dilatación vesicular de sus cavidades.

(1) Mendel, Soc. de méd. berlin., Noviembre 1892.

(2) Köhler, *Berl. klin. Wochen.*, 1892, p. 743.

co, tratado y curado por el yoduro potásico y las fricciones mercuriales. También Pospeloff (1) ha observado un sujeto que, seis años después de un chancre sifilítico, presentaba un sarcocele y un tumor en la región tiroidea. Bajo la influencia del tratamiento específico, estos tumores del testículo y de la tiroides desaparecieron. Pero entonces sobrevino un mixoedema típico, que cedió al tratamiento tiroidiano.

En resumen, esta etiología es bastante oscura. De ella, sin embargo, parece desprenderse que el determinismo del mixoedema no es unívoco, y que, en gran número de casos, debe atribuirse á una enfermedad infecciosa, aguda ó crónica. En consecuencia, el mixoedema aparece, no como una entidad morbosa, sino como un simple síndrome común á alteraciones tiroidianas de diferente naturaleza.

PATOGENIA. — Reverdin, al descubrir el mixoedema operatorio, lo atribuyó al mismo tiempo á la destrucción total de la glándula tiroides, ó dicho de otro modo, á la supresión de sus funciones normales. En efecto, precisa que la destrucción de la glándula sea total. La tiroidectomía parcial no provoca por lo común la caquexia paquidérmica. Respetar un tercio de la glándula al hacer la operación parcial, parece ser la condición necesaria y suficiente para impedir la caquexia. Verdad es que es preciso contar con el grado de alteraciones glandulares del fragmento que se conserva, con las glándulas accesorias y con la acción supletoria de las glándulas vasculares sanguíneas. Así que la antedicha condición no es siempre tan exacta y matemática.

Después del descubrimiento de Reverdin, los fisiólogos trataron de reproducir el mixoedema en los animales. Schiff, Horsley, Gley, Hofmeister, von Eiselsberg, Moussu, etc., demostraron que la tiroidectomía, practicada en los animales, producía en ciertos casos perturbaciones tróficas y una caquexia, análogas al mixoedema del hombre. Los resultados de Horsley son en extremo demostrativos, porque han sido obtenidos en el mono.

Hofmeister (2) ha publicado recientemente algunos experimentos emprendidos con el propósito de dilucidar la cuestión del retardo en el desarrollo, observado después de la tiroidectomía. Ha extirpado á conejos jóvenes la glándula tiroides, conservándoles las paratiroides (á fin de evitar la tetania y la muerte rápida del animal). Nada notable se observó durante las primeras semanas que siguieron á la operación; pero una vez transcurridas, los conejos perdieron poco á poco su vivacidad y cayeron en la soñolencia; quedaron chicos y enfermizos, con vientre abultado y los pelos deslustrados, toscos y erizados y la piel del cuerpo más ó menos desprovista de pelos. Las diferencias de peso y talla entre los animales operados y los testigos, eran tanto más notables, cuanto más joven era el conejo operado. Los órganos de los animales sacrificados entre dos y siete meses (después de la tiroidectomía), presentaban las alteraciones que hemos citado más arriba. Ultimamente Gley (3) ha obtenido en una cabra joven resultados análogos á los de Hofmeister.

De este modo la fisiología experimental reproducía los principales caracteres de las diversas formas del mixoedema, extirpando el cuerpo tiroides en di-

(1) Pospeloff, *Rev. de méd. russe*, 1893, n.º 22.

(2) Hofmeister, *Beiträge zur klin. Chir.*, XI, 2.

(3) Gley, *Soc. de biol.*, 1894.

versos animales. La clínica no la había necesitado para colocar en esta glándula el origen del mal, para atribuir el idiotismo mixoedematoso á la falta congénita de la tiroides y la caquexia paquidérmica á la supresión funcional (por atrofia ó hipertrofia del órgano), como había imputado también el mixoedema operatorio á su extirpación.

Todo concuerda, pues, para probar que el mixoedema depende de la supresión de las funciones normales de la tiroides.

¿Puede penetrarse aún más profundamente y conocer su fisiología patológica? Sólo es posible ya á estas alturas entregarse á meras hipótesis, por cuanto es desconocida la fisiología normal de la tiroides. Sábese por los experimentos de Albertoni y de Tiszon, que la tiroidectomía acarrea perturbaciones ligeras de la hematopoyesis, y que si bien los glóbulos sanguíneos no están alterados, la sangre es mucho menos rica en oxígeno que en el estado normal. Estas perturbaciones hematopoyéticas explican perfectamente la anemia y las hemorragias de los mixoedematosos. Para la interpretación de los demás síntomas, necesario es recurrir á la teoría de Schiff: la tiroides en el estado normal elabora una substancia indispensable, que vertida en la sangre, influye en la nutrición del sistema nervioso. La supresión de esta substancia acarrearía, pues, alteraciones nerviosas que, á su vez, producirían las perturbaciones tróficas del mixoedema. ¿Pero cuáles son estas lesiones del sistema nervioso? La hiperemia de los centros y la tumefacción de las células nerviosas, observadas por Rogowitch después de la tiroidectomía, no bastan para dar una respuesta categórica. Por otra parte, ¿cuál es la naturaleza íntima de esta substancia indispensable, elaborada por la glándula tiroides? ¿A expensas de qué y cómo se hace esta elaboración? ¿Cuál es la composición química y la acción fisiológica de esta substancia? He aquí otras tantas preguntas que tenemos que dejar sin respuestas.

Hasta nueva orden es preciso atenerse á vagas fórmulas de esperanza á causa de la ignorancia en que estamos acerca de los productos normalmente elaborados por la glándula tiroides y de su acción. ¿Esta glándula segrega substancias verdaderamente útiles á la economía? ¿No será, por el contrario, que elimine substancias nocivas? Ambas hipótesis han sido defendidas. La primera parece más racional; los beneficiosos resultados del tratamiento tiroideo del mixoedema abogan en su favor. Se comprenden estos felices efectos, si la tiroides segrega substancias útiles, que el jugo tiroideo, inyectado ó ingerido, debe necesariamente llevar consigo. Los resultados debieran ser nulos ó perjudiciales si este jugo contuviese substancias perjudiciales ó tóxicas. ¿Pero de dónde vienen estos productos útiles? Horsley supone que el cuerpo tiroides transforma las substancias mucinoides y las lleva, en virtud de un «metabolismo mucinoso», á un estado utilizable. La supresión de este metabolismo explicaría sin duda la infiltración de los tejidos por la mucina y de aquí la serie de perturbaciones morbosas. Desgraciadamente para esta teoría, tal infiltración mucinosa no es siempre constante.

Por otra parte, nada se ha adelantado aún en el conocimiento de la naturaleza íntima del jugo tiroideo. Tillmanns (1) ha intentado, pero sin éxito, aislar su principio activo.

(1) Tillmanns, 23 Congr. de la Soc. alem. de chir., Berlin, 1894.

A pesar de lo vago de las fórmulas precedentes, debemos reconocer que se ha progresado mucho. Verdad es, que ignoramos la fisiología patológica del mixoedema; pero conocemos ya lo más fundamental de su patogenia. Si dejamos á un lado este aspecto de la cuestión, puramente teórico, el mixoedema aparece con toda claridad como la consecuencia de la insuficiencia tiroidea. El simple conocimiento de esto ha sido el origen de un tratamiento maravillosamente eficaz que vamos á exponer.

TRATAMIENTO. — Habiendo visto Schiff, en el curso de sus experimentos, que los conejos sucumbían rápidamente después de la tiroidectomía total, consiguió al cabo que sobreviviesen haciendo la extirpación de la glándula en dos tiempos, con veinte días de intervalo entre uno y otro. Concibió entonces la idea de ingerir previamente un cuerpo tiroideo bajo la piel ó en el peritoneo, y de no practicar la tiroidectomía sino después de la implantación del fragmento ingerido. Con esto, cesaron los accidentes que inmediatamente se presentaban después de la operación. Colli, Sanquirico y Canalis, Wagner, etc., confirmaron y completaron estos experimentos. En tanto que el cuerpo tiroideo implantado persistía, el animal gozaba completa salud; desde que la implantación era absorbida, el animal empezaba á desmejorarse y á presentar perturbaciones tróficas comparables á las del mixoedema.

En presencia de estos hechos, Horsley (1), que cinco años antes había producido en el mono accidentes tardíos, análogos al mixoedema humano, emitió la opinión de que podía ensayarse este *ingerto animal* en un hombre tiroidectomizado. Lannelongue (2) no tardó en hacer el experimento en una enfermita de Legroux. Bircher, Kocher, Bettencourt y Serrano, Merklen y Walter (3) hicieron tentativas semejantes y obtuvieron resultados que alentaban.

Pero las mejorías obtenidas eran sólo transitorias, y aun el mismo método era poco práctico. Murray, en 1891, concibió la idea de sustituir el ingerto por las *inyecciones hipodérmicas* de jugo tiroideo como tratamiento del mixoedema. Pisenti y Vassale, Gley, acaban de demostrar que las inyecciones intravenosas de este jugo á los perros, á quienes la ablación de la tiroides producía manifestaciones convulsivas graves, prevenían ó hacían cesar estas manifestaciones. Los casos de curación referidos por Murray, Fenwick, Beaty, etcétera, no tardaron en provocar en todas partes tentativas análogas. Al siguiente año, R. Wichmann, Mendel, Henry, Dee Shapland, Bouchard, etc., publicaron una serie de casos curados ó mejorados por este método (4). Algunos accidentes sépticos, imputables á las inyecciones incompletamente esterilizadas, bien pronto hicieron idear un nuevo método de administración.

En el mes de Marzo de 1892, Howitz fue el primero que trató y curó un mixoedematoso por la *ingestión* de pasteles preparados con glándulas tiroides. Llevaba ya su enfermo un mes de tratamiento, cuando en Inglaterra, Mackenzie y Fox empezaron ensayos análogos, sin conocer la tentativa de Howitz. En justicia, la prioridad se debe al profesor de Copenhague. Este método de

(1) Horsley, *Brit. med. Journ.*, 1890, p. 287.

(2) Lannelongue, *Bull. méd.*, 1890, p. 225.

(3) Merklen et Walter, *Soc. med. des hóp.*, 1890, p. 859.

(4) Consultese á Derrien, *Étude historique et critique sur le traitement du myxoedème par les injections de liquide thyroïdien*. Thèse de Paris, 1893. On y trouvera 17 observations relatées en détail.

ingestión de la glándula tiroides, dió en manos de muchos médicos sorprendentes curaciones. En Francia, P. Marie y Guerlain, Brissaud y Souques (1), han dado á conocer recientemente ejemplos muy demostrativos.

Por lo general, se escoge la glándula tiroides del carnero, que se compone de dos lóbulos separados, situados á los lados de la tráquea y conocidos, en lenguaje de carnicería, con el nombre de «glándulas de corneta» (2). Puede hacérsela ingerir al estado de extracto ó mejor en substancia, en caldo ó en un sello, después de estar seguros de su procedencia y de su estado fresco. Se le administra de la manera siguiente: un lóbulo diario durante los cuatro ó



Fig. 37. — Antes del tratamiento.



Fig. 38. — Después del tratamiento.
(Según Brissaud y Souques).

cinco primeros días, después un lóbulo cada dos días durante dos ó tres semanas. Este método no tiene nada de absoluto; ante todo está subordinado á los efectos que se obtengan; por otra parte, es demasiado reciente para que puedan fijarse aún definitivamente sus condiciones.

Bajo la acción de este tratamiento, sobrevienen modificaciones muy rápidas. A menudo, desde el segundo día, la temperatura central se eleva, alcanza

(1) P. Marie et Guerlain, Soc. méd. des hôp., 9 Febrero 1894. — Brissaud et Souques, *Ibid.*, 13 de Abril 1894.

(2) Para evitar todo error, bueno es señalarlas sobre el animal al carnicero, y comprobar, si fuese necesario, su autenticidad por el examen histológico. Sin estas precauciones, pudiera haber engaño, y hacer ingerir, por ejemplo, glándulas salivares que llevan el mismo nombre técnico.

y hasta pasa algunas décimas de la cifra normal. El pulso se hace frecuente y sobreviene poliuria. La infiltración de los tegumentos empieza á disminuir y el mixoedema va desapareciendo á la vista del observador. Los rodetes edematosos del rostro y del cuerpo se borran progresiva y muy rápidamente. Más aún, si una circunstancia cualquiera obliga á interrumpir el tratamiento, la mejoría continua acentuándose. En algunas semanas, la metamorfosis es completa, el edema ha desaparecido y el enfermo ha perdido algunos kilogramos de peso. Además, la piel recobra sus funciones, se restablecen las secreciones cutáneas y salen de nuevo los pelos y las uñas. El embotamiento cerebral se atenua ó desaparece, según los casos; cesan las perturbaciones de los diversos aparatos, y los enfermos recobran más ó menos completamente su antigua actividad física é intelectual. Una vez obtenida la mejoría, bastan uno ó dos lóbulos por semana para mantener la curación, porque este tratamiento es puramente paliativo y exige ser continuado toda la vida. Viéndose reaparecer los diversos síntomas del mixoedema, si durante algún tiempo se suspende su aplicación. La recidiva es fatal; y en efecto, así era de prever, puesto que la glándula tiroides ejerce sus funciones toda la vida.

Tan enérgico método exige, precisamente en razón de su energía, ser empleado con prudencia y vigilado con esmero. A menudo se observan, en un momento dado, á veces desde el principio, fenómenos de intoxicación, ya ligeros, ya graves, en ciertos casos hasta mortales. Tales son cefalalgia, insomnio con malestar, cólicos abdominales y dolores en los miembros; basta comúnmente interrumpir el tratamiento dos ó tres días para verlos desaparecer, debiendo continuarse en seguida la ingestión, si bien á más pequeña dosis. Otras veces se ha comprobado albuminuria, *angor pectoris*, síncope, etc., y algunos autores, como Murray, Vermehren, etc., han visto sobrevenir la muerte más ó menos rápidamente. La posibilidad de tales accidentes exige, pues, tantear el terreno con pequeñas dosis y vigilar muy de cerca el tratamiento, y es preciso no dudar en suspenderlo á la menor señal de alarma, tanto más, cuanto que esta suspensión no presenta inconveniente alguno.

Este tratamiento es aplicable á todos los casos de mixoedema, por antiguos y graves que sean. Heale (1) ha visto curarse á una mujer en el último período de la caquexia.

¿Cómo obra el jugo tiroideo? Es imposible aún responder á esta pregunta. Fenwick (2) cree que tiene una acción diurética grande, no obrando directamente sobre el riñón, sino modificando la crisis sanguínea y facilitando de esta manera la trasudación urinaria. Pero debe hacerse notar que, si esta acción diurética existe, debe ser muy débil, porque las inyecciones de este jugo no presentan tal efecto en las personas sanas.

De cualquier modo que sea, la eficacia incontestable del tratamiento tiroideo ha transformado singularmente el pronóstico del mixoedema, teniendo aquél en su favor éxitos maravillosos. Permitido es suponer que empleado á tiempo, sea en los casos de mixoedema congénito, sea en los jóvenes tiroidectomizados por bocio, ha de impedir la detención del desarrollo físico y mental, que constituye la mayor gravedad de esta afección.

(1) Heale, *Brit. med. Jour.*, 1892, p. 1428.

(2) Fenwick, Soc. de pathol. de Londres, 18 Octubre 1892.