

Nuevas orientaciones en el tratamiento del Mixedema con Infarto del Miocardio.

Dr. G. DELTOUR

Jefe de Laboratorio de la
Facultad de París.

DR. I. BENZECRY

Médico del Hospital Ramos Mejía
de Buenos Aires.

Estado presente de la Cuestión.

No hay afección en medicina, que por excepcional, dispense al médico de prestarle su atención. En la copiosa literatura consagrada al corazón del mixedematoso, la pericarditis hipotiroidea ocupa la más amplia plaza. Ello consagra el triunfo de la terapéutica. No ocurría lo mismo con las complicaciones coronarias del hipotiroidismo, epilogadas en la casi totalidad de los casos por la muerte. Cardiólogos y endocrinólogos están de acuerdo: la más extrema prudencia debe presidir el tratamiento de los coronarios mixedematosos cuando se decide tratarlos. Y es sobre este punto de la decisión del tratamiento que queremos llamar la atención. Ello implica una grave responsabilidad. La experiencia demuestra que rehusar la terapéutica a estos pacientes es condenarlos a una muerte próxima, administrarles tiroxina es exponerlos a un deceso inmediato. La discusión está abierta y el médico práctico se encuentra inerte para prestar servicio a su paciente.

Nosotros aportamos aquí el primer caso de infarto de miocardio y mixedema tratado y curado con las proteínas halogenadas. Resultado alentador, que la rareza de la afección no nos permite acompañar de estadísticas para autorizarnos a proponer una nueva terapéutica en este dominio.

La experiencia médica a través de la literatura es de las más desgraciadas. HIGGINS, trató durante su carrera médica dos casos de infarto del miocardio aparecidos en el curso del mixedema. Los dos murieron. El primero fué el caso de una anciana de 53 años, mixedematosa desde hacía una década que presentaba un corazón enorme. La primera quincena del tratamiento al extracto tiroideo fué de lo más promisoro: el corazón, de un diámetro transversal de 21 cm se había reducido a 17,5; la mejoría era neta, los signos mixedematosos retrocedían cuando sobrevino el infarto del miocardio que perdió a la enferma. Retengamos este detalle: "infarto del miocardio en una mixedematosa en tratamiento y en plena mejoría". Ya veremos que ello tendrá su interés cuando abordemos las discusiones patogénicas. El segundo caso de HIGGINS, es también el de una mujer en la cincuentena con un hipotiroidismo que data de una década. Esta vez el infarto

del miocardio apareció fuera del tratamiento, produjo una insuficiencia cardíaca. HIGGINS la trató con el extracto tiroideo y la enferma falleció con el cuadro de una oclusión coronaria durante el tratamiento con el extracto tiroideo".

Esta experiencia desafortunada va a repetirse en otras historias clínicas: PRATT Y MORTON trataron con extracto tiroideo una mujer de 45 años gran mixedematosa desde su adolescencia; desde el comienzo del tratamiento, apareció una insuficiencia cardíaca complicada de embolias múltiples a punto de partida en un infarto de miocardio. Vemos pues, que el tratamiento con el extracto tiroideo parece encontrarse una vez más en las génesis del infarto del miocardio. Muy grande iba pues a ser nuestra hesitación de tratar a nuestro paciente mixedematoso con infarto, precisamente por el extracto tiroideo.

En el caso de MEANS y LERMAN el epílogo fué todavía el infarto de miocardio y la muerte. No más feliz fué el resultado obtenido por PAVIOT, GUICHAT y LORAS en una mujer de 65 años; esta vez la tiroxina fué utilizada en inyecciones y la paciente falleció de un infarto de miocardio confirmado por la autopsia.

Todo pues conducía a condenar el tratamiento de nuestro paciente, ya por el extracto tiroideo ya por la tiroxina. La utilización de las proteínas yodobromadas, iba sin embargo a depararnos la satisfacción de su completa curación.

Aspectos Clínicos

El infarto del miocardio en el transcurso del mixedema puede revestir varias fisonomías. O bien el enfermo en tratamiento o no, fallece de un síncope o bien el deceso se produce tras de haber pasado por las fases del dolor precordial, la insuficiencia cardíaca, embolias y muerte. El infarto, en el mixedematoso es particularmente embolígeno, las gangrenas del antebrazo por obstrucción de la humeral revisten una extraña frecuencia.

La inversión de las ondas T en las derivaciones precordiales son muy frecuentes en el corazón de los hipotiroideos, la localización precisa del infarto puede ser hecha con el vectocardiograma, pero en este dominio su interés es más teórico que práctico.

Una buena tolerancia inicial del extracto tiroideo no garantiza contra la complicación que sobreviene bruscamente, a veces sin prodromos, ni manifestaciones anginosas y por triste paradoja, cuando médico y enfermo se ven alentados por una traidora mejoría.

Cuenta PROMENT que sobre 17 enfermos hipotiroideos anginosos, que reunió en la literatura hasta 1939, 6 habían muerto

brúscamente en el curso del tratamiento tiroideo. El mismo autor narra el trágico caso de un paciente, anginoso orgánico que había sido estelectomizado bajo consejo de GALLAVARDIN. El enfermo había mejorado transitoriamente con la intervención, pero, en el transcurso de los años hizo un gran estado mixedematoso que le impedía toda actividad. El tratamiento tiroideo fué instituído, y el enfermo prevenido de los riesgos, y la muerte posible. Como se había previsto, la angina reapareció desde que el paciente comenzó a mejorar. Pero como el estimaba que no podía vivir en ese estado mixedematoso y se decía transformado por el tratamiento, se decidió tras un período de descanso, recomenzar la medicación empleando la solución de tiroxina a dosis homeopáticas, como dice textualmente PROMENT: el enfermo tomó dos días seguidos tres gotas (300 gamma) de la solución de tiroxina y murió repentinamente.

Discusiones Patogénicas

De la revista de la literatura que hemos hecho, hemos visto que la muerte fué el epílogo de los enfermos cuyos médicos arriesgaron un tratamiento. La mayoría eran viejos mixedematosos y sabido de una parte, el rol jugado por el colesterol en la ateromatosis de las coronarias, y de otra, la hipercolesterolemia de los hipotiroides, hay fuertes presunciones para suponer que aquellos que hacen un síndrome anginoso, o infarto durante su mixedema, lo hacen a través de una ateromatosis de sus coronarias.

Pero las cosas en la práctica no son tan simples. En efecto, hay casos de angor como el de LAUBRY, MUSSIO-FOURNIER, y WALSER, que fueron curados por el tratamiento tiroideo. Si la patogenia del angor pectoris y del infarto del miocardio debieran su explicación a la infiltración de las paredes coronarias por el colesterol, las curaciones serían debidas a la movilización de los depósitos subendoteliales de esa substancia. La infiltración mixedematosa del tejido conjuntivo del miocardio juega sin duda, su rol, al perturbar la correcta oxigenación de la fibra miocárdica. Su retrocesión bajo la influencia del tratamiento da, probablemente, buena cuenta de las mejorías y de las anginas curadas.

BICKEL y sus colaboradores han demostrado que en el hipotiroidismo existe un cierto grado de exacerbación de la irritabilidad de la fibra muscular, explicaría ello las muertes por fibrilación ventricular con dos gotas de tiroxina como en el caso de FROMENT?

Sintetizando estos conceptos: Todo parece indicar que la fortuna de un tratamiento tiroxínico del angor del mixedematoso, marcha por un estrecho sendero entre la irritabilidad del mio-

cardio por una parte con el peligro de la fibrilación ventricular, y, el grado de la infiltración colesterínica de las paredes coronarias. Si se quiere ser efectivo sobre los depósitos y el mixedema interfascicular es preciso dar una dosis razonable, pero las dosis terapéuticas desde el punto de vista coronario son tóxicas sobre la fibra miocárdica y desencadenan la fibrilación ventricular. Por ello es de prudencia y de conciencia, examinar diariamente el electrocardiograma de los pacientes anginosos, mixedematosos sometidos a la tiroxina y suspender de inmediato la medicación si aparecen extrasistoles politópicas que anuncian el riesgo de la fibrilación ventricular.

El tratamiento con las proteínas yodobromadas parecen dar una más ancha franja de seguridad en la terapéutica de estos enfermos, como lo veremos en el análisis de nuestra observación.

Peligros del Tratamiento

No insistiremos sobre los riesgos que involucra el tratamiento ya sea con el extracto de tiroideo o con tiroxina en el coronario con mixedema. Queremos llamar la atención aquí, sobre un aspecto dramático de la terapéutica en los mixedematosos de cierta edad. No se trata, como en los casos anteriores del anginoso, expuesto al infarto, sino de sujetos que en el curso del tratamiento, por primera vez en su existencia, sufren una crisis de angor pectoris.

La responsabilidad del tratamiento en el desencadenamiento de estas crisis está hoy suficientemente probadas por los trabajos de MEANS, WHITE y KRANTZ, CHRISTIAN y READ. JUNE, que cita CARTER, recuerda que según este autor la eventualidad es frecuente.

LANGERON ha hecho análogas constataciones en un trabajo reciente: su paciente, antigua hipotiroidea presentó por primera vez una crisis de angina de pecho a raíz de un tratamiento tiroideo. Otra enferma del mismo autor era una antigua anginosa en la que sobrevino un hipotiroidismo. Fué imposible a LANGERON tratar esta paciente pues a cada dosis del extracto de tiroides se presentaban nuevas crisis de angina de pecho.

Nosotros hemos sido afortunados en el tratamiento del hipotiroidismo en un hombre anciano que hizo un infarto del miocardio. Siendo dado que todas las desventajas y todos los riesgos conjugaban y el enfermo sanó, con un nuevo producto de síntesis, las proteínas halogenadas, juzgamos de utilidad dar a conocer nuestra observación de la que no conocemos análoga en la literatura.

Observación.

El señor Gil... de 61 años de edad, entró en el servicio el 20 de Octubre de 1947 por una coxartrosis bilateral, con limitación considerable de movimientos en las dos articulaciones coxofemorales, el examen radiológico mostró acentuadas lesiones en las mismas. La novocainización peri-articular y el tratamiento lipodolado no dieron ningún resultado.

A mediados de enero se decide ensayar un tratamiento con un vaso dilatador sintético, de fabricación reciente y que, administrado en inyecciones periarticulares dió un resultado inmediato y verdaderamente espectacular.

A la 14 inyección de este producto —coincidencia o causa desencadenante— el enfermo experimenta, bruscamente, en el lecho, un dolor retroesternal atroz, constrictivo, angustioso, con irradiación característica en el brazo izquierdo y de una hora de duración.

Este dolor se atenúa bajo la influencia de la morfina, y persiste, disminuído, hasta el día siguiente. El contexto clínico de este infarto de miocardio no puede ser más elocuente: caída tensional de 18 10 a 12, 8, febrícula entre 37°6 y 38° durante quince días, perturbaciones digestivas diversas: (anorexia, náuseas, vómitos durante cerca de una semana), leucocitosis de 14.000 elementos. La auscultación del corazón revela un ritmo rápido, a tres tiempos, el electrocardiograma muestra sobredesnivelaciones importantes de los segmentos ST con inversión de la onda T en CF3, CF4, CF5 y CF6, que prestan su firma a un infarto anterior extenso.

La situación clínica mejora progresivamente, lo que nos permite centrar nuestra atención sobre un otro aspecto de nuestro paciente. Hay algo en él que despierta la atención: su cara parece "soplada" y cianosada, la piel es seca y escamosa, los pliegues frontales son acusados, la voz es ronca y la elocución lenta; la pilosidad, inexistente, todo esto va unido a una cierta friosidad y a un bradipsiquismo acentuado, lo que nos incita a practicar un metabolismo de base que da la cifra de —20% y una colesterolemia de 2.50 grs. por mil. El infarto de miocardio había, pues, sobrevenido sobre un terreno manifiestamente hipotiróideo.

Mientras se realizaban estos análisis y estas constataciones un nuevo episodio iba a poner en peligro la vida de nuestro paciente: nuevos vómitos, meteorismo abdominal, elevación térmica a 38°, angustia precordial que domina el cuadro y nueva caída tensional. Nuestra impresión clínica de un nuevo infarto es confirmada por un electrocardiograma esta vez hecho con las tres derivaciones de los miembros y la CF4: la T de esta derivación había acentua-

do considerablemente su negatividad, y en general, se observaba el bajo voltaje que es común observar en el electro c. g. del mixodematoso.

El examen fluoroscópico muestra una silueta cardíaca ensanchada, a ángulos redondeados, la punta del corazón se muestra aparentemente inmóvil. La aorta es "deroulée" y ensanchada. La punción del pericardio no retira ningún líquido.

Delante de este cuadro de infarto del miocardio recidivante en un insuficiente hipotiroideo, se planteó la cuestión de aliviar ese corazón mixodematoso por una terapéutica adecuada.

El estado del miocardio y de la coronarias brindaban nuestro deseo de practicar una opoterapia tiroidea, y el temor de desencadenar nuevos episodios coronarios o la insuficiencia cardíaca nos lleva a eliminar la tiroxina y el extracto tiroideo y preferir la caseína artificialmente halogenada.

Nosotros hemos utilizado sucesivamente dos caseínas yodadas y una caseína bromo-iodada cuyas características son las que siguen:

Proteína halogenada	Yodo total p. 100 **	Bromo Total p. 100 **	Thyrina p. 100 *
Nº 1	8,8	—	1,20
Nº 2	9,16	—	1,27
Nº 3	8,8	1,8	1,20

(*) Dosado por el método de ROCHÉ & MICHEL (ver bibliografía)

(**) Dosado por el método de MICHEL & DELTOUR.

Los cuadros y diagramas siguientes resumen los resultados que nosotros hemos obtenido, mientras todo tratamiento, a excepción de la teofilina, había sido suspendido.

Fecha	Dosis en cg. de caseína halogenada por día	Semanas de Tratamiento	MB %	Pulso	Peso	T. A.	Colesterol	Diuresis por 24 horas
23/12/47	0	0	— 20	74	50,800	12-8	—	600
30/ 1/48	0	0	— 26	74	50,800	10-6	2,50	600
9 /1/48	6	1	— 18	92	47,5	12-8	2,50	1,500
16/ 1/48	12	1	— 5	94	47,1	13-9	—	2,000
23/ 1/48	6	1	— 5	84	46,3	12-8	1,98	1,350
20/ 2/48	0	0	— 23	76	45,9	12-7	2,10	1,000
2/3/48	5	1	— 21	74	45,8	12-7	2,00	1,200
10/ 3/48	10	1	— 2	80	45,5	12-8	2,60	1,500
18/ 3/48	5	1	+ 2	76	45,5	12-8	2,20	1,500

El enfermo, que hemos visto recientemente, está hoy en perfecta salud y es equilibrado con 5 cg. diarios, 4 días de cada 6, de la proteína yodobromada N° 3.

Evolución de la enfermedad:

Salvo una pasajera recaída del M. B. durante un período en que las proteínas halogenadas habían sido suspendidas, la curva de las combustiones orgánicas sube regularmente y el peso disminuye; la colesterolemia no es más que ligeramente influenciada.

Clínicamente, la mejoría es espectacular. El enfermo sale de su entumecimiento físico y psíquico, su rostro se adelgaza, sus ojos devienen vivos, su voz se aclara; vuelve a ser en fin, un hombre normal. Hoy, su mixedema prácticamente ha desaparecido.

El hecho notable es la perfecta tolerancia del miocardio y del sistema circulatorio al tratamiento. La cicatrización de sus dos infartos sigue su curso normal y favorable.

El ruido de galope desaparece, la T. A. se mantiene en las cifras normales; la taquicardia que continuó al segundo episodio coronario, ha desaparecido, a pesar del tratamiento yodado. El electrocardiograma, bien que conservando los estigmas del infarto, ha aumentado el voltaje de las ondas y las sucesivas telereadigrafías del corazón muestran la disminución de la cardiomegalia.

Proposiciones de una nueva terapéutica y sus bases fisiológicas

Como lo hemos señalado en un trabajo anterior, las proteínas halogenadas que hemos utilizado son de dos clases: proteínas únicamente yodadas y proteínas yodobromadas. Su estudio desde el punto de vista fisiológico ha sido objeto de la atención y la experimentación por uno de nosotros, Deltour, a cuyos trabajos remitimos. La tolerancia de estas proteínas y su eficiencia ha sido analizada por nosotros en otros trabajos. Queremos insistir aquí sobre el interés de las proteínas halogenadas con relación al miocardio del mixedematoso.

Meyer y Danow habían ya señalado que las proteínas halogenadas preparadas por el método de Reineke, Williamson y Turner —vecina de la utilizada por nosotros— producía a igualdad de efectos metabólicos, una taquicardia menor, de la ocasionada por la tiroglobulina y la tiroxina. Roche, Deltour y Michel demostraron que esta diferencia provenía de la asimilación más lenta y más progresiva de las proteínas artificialmente yodadas. La hormona contenida en las proteínas es mejor utilizada que la tiroxina libre en razón de su pasaje progresivo en el transcurso de la pro-

teolisis. Por otra parte es verosímil que la presencia del yodo y la diyodotirosina condicionan la acción de la tiroxina. El yodo posee una acción de "tampon" frente a la tiroxina y parece impedir su acción brutal sobre todos los órganos receptores. El rol sedativo jugado por el bromo no puede ser explicado "cuantitativamente" en razón de la pequeña proporción en que se encuentra en la molécula de las proteínas halogenadas. Kipfer ha demostrado que el bromo fijado en una molécula orgánica bajo la forma de dibromo-tirosina, por ejemplo, se opone, sobre el animal, a la exageración del metabolismo de base provocado por la inyección de tiroxina.

Es probable que en las caseínas yodobromadas el bromo se encuentre fijado sobre diferentes ácidos aminados, en lugares idénticos a los ocupados por su homólogo, el yodo.

Vemos, pues, que las proteídas yodobromadas, además de la tiroxina que ellas aportan, suministran otras sustancias sedativas del miocardio por su emplazamiento molecular y que permite el tratamiento exitoso del mixedema en los corazones fragilizados.

Posología

Es diferente de la del mixedema habitual en la que se dan 40 y 50 centigramos por día. En estos enfermos lábiles, es preferible dar cinco centigramos por día en el período de ataque. En la fase de consolidación la dosis se basará sobre el aspecto clínico y el metabolismo de base. El tratamiento de sostén consistirá en la administración 3 o 4 días a la semana de cinco centigramos. No hemos observado ninguna intolerancia y ateniéndonos a lo observado en nuestro caso, estimamos que no hay interés a administrar más allá de cinco centigramos por día.

Resumen

Los autores estudian los antecedentes en la literatura médica del tratamiento del mixedema con complicaciones coronarias. Casi todos los casos fueron epilógados por la muerte. Analizan los aspectos clínicos que revisten estas complicaciones, discuten su patogenia y presentan el primer caso de la literatura de un mixedematoso con infarto de miocardio recidivante, tratado y curado con un nuevo producto tiroideo de síntesis obtenido experimentalmente en los laboratorios de la Facultad de Medicina de París.

Conclusiones

1º.—Todos los casos de mixedema con complicaciones coronarias, a excepción del caso de Laubry y colaboradores, falle-

cieron o corrieron riesgos mortales, al ser tratados con tiroxina o el extracto tiroideo.

2°—Las proteínas halogenadas han sido perfectamente toleradas en el tratamiento del mixedema complicado de infarto de miocardio recidivante.

3°—Dada la posibilidad de episodios anginosos en los mixedematosos ancianos es prudente el empleo de las proteínas yodobromadas en su tratamiento.

4°—Los anginosos mixedematosos benefician, con esta nueva terapéutica de un margen de seguridad y de protección superior al conferido por la tiroxina y los extractos tiroideos.

Bibliografía

- Barlaro:** Prensa Médica Argentina 1932-19-253.
- Blumgart, Gargill y Gilligan:** The circulation in myxedema and thyrotoxicosis. J. Clin. Invest. 1930. IX. 91.
- Campbell y Suzman:** The Heart in myxedema. Guy's Hosp. Rep. 7934. LXXXIV. 281.
- Carter:** Cit. por Jeune.
- Carns y Lee:** "Pericardical Effusion in Myxedema". Wisconsin Med. J. 1936. XXXV. 33.
- Christian H. A.:** The Heart and its management in myxedema. Rhode Island Med Jour. 1925 VIII; 109.
- Davis, Weinstein, Riseman y Blumgart.** Treatment of chronic heart disease by total ablation of the thyroid gland. Am. Heart Journal 1934 X. 17.
- De Gennes:** Maladies des Glandes Endocrines. 1949. Flammarion ed.
- De Gennes L. y Deltour G.:** Las caseinas yodadas artificiales con actividad tiroidea, en el tratamiento del hipotiroismo. J. Endocr. 1948-9-223.
- De Gennes L. y Deltour G.:** Sur un cas de grande myxedeme traité par une protéine artificiellement iodée. Bul. Mem. Soc. Hosp. Paris 1947-23-685.
- De Gennes L., Deltour G. y Benzecry I:** El tratamiento de las insuficiencias tiroideas con las proteínas halogenadas. La Semana Médica (en prensa).
- Deltour G., Meyer S., Roche J. Michel R.:** Sur l'activité biologique des protéines iodées. C. R. Soc Biol. 1948-142-1337. 1949-143-192. Biophysica et Biochimica Actual 1949-3-658.
- Froment, Gonin, Gallavardin, Courjon y Brette:** Las complicaciones pericardíacas y coronarias del Mixedema. J. Med. de Lyon 1948 pág. 225.
- Froment R.:** Traité de Cardiologie. Vol. X del "Nouveau Traité de Medicine", Pág. 527. 1949. Masson ed. Paris.