

TRABAJOS ORIGINALES

EVOLUCION DE LA ISQUEMIA POR LIGADURA ARTERIAL EN RATAS CON HIPOTIROIDISMO PRODUCIDO POR METILTIOURACILO ♦

por los doctores

F. F. BATLLE *, M. R. MALINOW ** y B. MALAMUD ***

Los procesos obliterantes crónicos de las arterias de las extremidades comprometen la irrigación de los tejidos, hecho que se denuncia al principio casi exclusivamente por trastornos funcionales —la llamada claudicación intermitente, que afecta de preferencia a los miembros inferiores; sólo más tarde, al exagerarse y hacerse permanentes los efectos de la anoxia, aparecen las manifestaciones que, como la hipotermia local, la palidez, la cianosis, los dolores neuríticos, las necrosis, etcétera, traducen las consecuencias de la reducción no ya transitoria sino definitiva del flujo sanguíneo.

El tratamiento de estos trastornos es uno de los capítulos menos felices de la terapéutica; de su muy relativa eficacia dicen elocuentemente la multitud de procedimientos propuestos.

Los resultados que hasta ahora obtuvimos en la clínica¹ y el laboratorio nos permiten deducir que la depresión de la actividad tiroidea es capaz de atenuar los efectos de la isquemia de las extremidades.

La idea de utilizar la inhibición de la actividad tiroidea como tratamiento de las arteriopatías crónicas obliterantes de las extremidades procedió de la conocida comparación de la angina de pecho con la claudicación intermitente y de los resultados altamente satisfactorios que obtuvimos —igual que otros autores^{2, 3}— en numerosos casos de aquel mal con la misma terapéutica^{4, 5} (Consultar bibliografía en ^{2, 3}).

♦ Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe". Policlínico Ramos Mejía. Jefe: Prof. Blas Moia. El Departamento de Investigaciones es subvencionado parcialmente por la Asociación Cardiológica Inchauspe y por la "Fundación Talleres Avón para el estudio de la arteriosclerosis".

* Jefe del Servicio de Cardiología del Policlínico Dr. Teodoro Alvarez.

** Jefe de Investigaciones Clínicas, Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe".

*** Jefe de Clínica del Servicio de Cardiología del Policlínico Dr. Teodoro Alvarez.

Creemos que la comparación es bastante afortunada, tanto porque en una y otra afección el substratum anatómico suele ser el mismo —la arteriosclerosis— cuanto porque el dolor anginoso y la claudicación intermitente de los miembros tienen igual fundamento fisiopatológico. Por otra parte, así como en la angina de pecho la acentuación del proceso de estrechamiento de la luz vascular se traduce clínicamente por crisis desencadenadas por esfuerzos cada vez menores y aún el angor de decúbito, de igual manera la claudicación intermitente se agrava con la obliteración progresiva de las arterias periféricas, y a los dolores provocados por los esfuerzos (marcha) se agregan luego los que aparecen durante el reposo. Finalmente, y para cerrar el parangón, el equivalente del infarto de miocardio son la gangrena y demás trastornos tróficos de las extremidades.

En condiciones normales las demandas de sangre por los tejidos son satisfechas por la intervención de complejos mecanismos, pero un requisito indispensable es que el calibre anatómico o funcional de los vasos permita vehiculizar la cantidad de sangre reclamada. Cuando este requisito no puede cumplirse, como es el caso en las enfermedades obliterantes de las arterias, los tejidos acusan los efectos de la deficiente irrigación. Los primeros síntomas se presentarán cada vez que aumenten las necesidades locales, pero con el progreso de la obliteración vascular podrán aparecer inclusive en pleno reposo. En cualquiera de las etapas de este proceso, que es generalmente muy lento, un hecho domina la situación: el equilibrio entre las demandas de sangre por los tejidos y el aprovisionamiento de éstos está roto, porque si normalmente la relación entre aporte

y demanda $\left(\frac{A}{D}\right)$ es igual a 1, la disminución del numerador hará

bajar el cociente $\left(\frac{A}{D} < 1\right)$. Los tratamientos médicos y quirúrgicos

que actualmente se emplean tienden a acrecentar el caudal sanguíneo, vale decir a restablecer el equilibrio mejorando el aporte de sangre (aumento del numerador). Nosotros, en cambio, partiendo de la base que la inhibición tiroidea disminuye paralelamente el consumo de oxígeno y las demandas de sangre, pretendemos actuar sobre los propios tejidos moderando sus necesidades, o sea procu-

ramos restaurar el equilibrio obrando sobre el denominador, al que reducimos, al tiempo que el numerador no es aparentemente influido. A nivel de las extremidades afectadas el cociente se eleva, aunque para lograr este resultado sea menester provocar una reducción general del consumo de oxígeno en el organismo: el todo se sacrifica por la parte.

Con este planteamiento, y teniendo presente los resultados que ya veníamos observando en la clínica, nos propusimos averiguar si en la rata la inducción del hipotiroidismo por drogas antitiroideas es capaz de atenuar los efectos de la isquemia producida por ligadura arterial, experiencia que reproduce en forma muy exagerada, de una parte la enfermedad obliterante de las arterias, y de otra la terapéutica antitiroidea como procedimiento que pretende atenuar los efectos de la isquemia sobre la nutrición de los tejidos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se emplearon 45 ratas blancas de la cepa Williams, proporcionadas por el Instituto Bacteriológico Malbrán *, de 2 meses de edad aproximadamente, destetadas a los 25 días y mantenidas desde entonces con una dieta de leche, pan, agua, verduras frescas y maíz con aporte vitamínico complementario. El grupo en que se indujo el hipotiroidismo (22 animales) recibió además, desde la edad de 1 mes, 2 gramos de metiltiouracilo ** por cada 1000 g. de alimento, con lo cual al cabo de 1 mes pudieron apreciarse signos francos de hipotiroidismo (animales de aspecto más gordo, con caída del pelo y detención del crecimiento y que por añadidura no se embarazaron) y aumento extraordinario del tamaño de la glándula tiroides. La glándula tiroides, que fué observada en todos los animales, apareció de tamaño muchas veces mayor en las hipotiroideas que en las ratas normales. El estudio histológico mostró, por su parte, constitución normal de la glándula en las eutiroideas; en las hipotiroideas los folículos aparecían dilatados y sin contenido coloideo, el epitelio estaba integrado por células cúbicas o cilíndricas, muy basófilas, con núcleos vesiculosos en los que la acentuada hipercromatosis cortical denunciaba un proceso necrobiótico, y podían apreciarse finalmente áreas aisladas con el aspecto del adenoma embrionario. (Estudio realizado por el doctor Hojman).

Después de anestesiar a los animales con embutal sódico*** (inyección intraperitoneal de 6 mg por 100 gramos de peso; la droga se disolvió en agua destilada al 6 por 1000), practicamos una incisión transversa suprapúbica exten-

* Agradecemos al Dr. Savino por habernos proporcionado los planteles originales y al Dr. J. M. Lascano González, su amplia colaboración en el mantenimiento de los animales.

**Agradecemos a la casa G. Ramón y Ca. la generosa provisión de metiltiouracilo.

***Agradecemos a los laboratorios Abbot la generosa provisión de Embutal.

dida desde la mitad de una arcada crural hasta el punto homólogo de la otra. Después de visualizados los paquetes vasculares por disección roma, dilaceramos las fascias perivasculares con ayuda de 2 pinzas romas y, luego de denudarlas en una extensión de 10 mm. por debajo de la circunfleja ilíaca superficial, ligamos ambas arterias femorales con 2 hebras de lino fino, separadas 5 mm. aproximadamente entre sí.

RESULTADOS

1) *Ratas testigo*: a continuación de la ligadura de las arterias femorales, las patas posteriores adquirieron coloración cianótica que persistió pocas horas; también en el postoperatorio inmediato se advirtió parálisis flácida del tren posterior, parálisis que desapareció casi siempre en el curso de pocos días. Examinadas después de 1 mes, pudo apreciarse en 5 de estas 23 ratas normotiroideas, pérdida de varios dedos o de todo el miembro por necrosis seca; en 2 casos la gangrena fué bilateral. En resumen, ligadas 46 arterias, aparecieron fenómenos de necrosis en 7 miembros, o sea en 15,2 %.

2) *Ratas hipotiroideas*: si bien la cianosis inicial fué la misma, el miembro isquémico evolucionó de manera muy distinta: no apareció trastorno alguno de la motilidad y en ningún caso se produjo necrosis.

Ninguno de los 22 animales tratados presentó aparentemente fenómenos tóxicos imputables a la administración de metiltiouracilo.

DISCUSIÓN

Los resultados de este experimento demuestran que la quimioterapia antitiroidea puede atenuar los efectos de la isquemia sobre la nutrición de los tejidos. Ya en la clínica habíamos hecho una observación similar, que ahora aparece reforzada por la experimentación.

De los factores a que pueden imputarse los trastornos derivados de la isquemia de las extremidades, figura en primer término la señalada desproporción entre aporte y demanda de sangre. Le sigue en importancia el espasmo vascular, probablemente engendrado, sostenido o acentuado por acción nerviosa o por la intervención de metabolitos, cuya producción o remoción (lo mismo que la acción nerviosa) se hallaría alterada como consecuencia de la disminución del cociente $\frac{A}{D}$. Estos metabolitos, aún no bien estudiados y que



Lewis⁶ designó cuerpos "P" (de pain, dolor), excitarían por su parte las terminaciones nerviosas produciendo vasoconstricción generalizada, acompañada o no de dolor durante el ejercicio⁷. Finalmente, conforme señalara Raab a propósito de la patogenia de la angina de pecho⁸, no puede dejar de mencionarse la posibilidad de que la tiroxina actúe como mordiente de las sustancias adrenérgicas (adrenalina y noradrenalina) a nivel del músculo isquémico.

Cuando se pretende explicar la acción de la quimioterapia anti-tiroidea en el tratamiento de las arteriopatías crónicas de las extremidades en el ser humano o en la profilaxis de las lesiones tróficas por ligadura arterial en el animal, resulta justificado admitir que la nutrición de los tejidos mejora no solamente debido a que au-

menta el cociente $\frac{A}{D}$ por disminuir las demandas, sino también por

resultar favorablemente influenciados los demás factores que más arriba hemos mencionado. Así, cabe suponer que desaparezca o sea menor la acumulación de metabolitos, cuya producción o remoción

podría normalizarse al elevarse el cociente $\frac{A}{D}$; esto sería capaz a su

vez de suprimir o atenuar el espasmo de la arteria enferma y aún de alguna otra sin lesión orgánica estenosante sometida a la acción directa o indirecta de los mencionados metabolitos. Por último, al disminuir y aún desaparecer la cantidad de tiroxina circulante, se reduciría o suprimiría el consumo antieconómico de oxígeno que imponen al músculo isquémico las sustancias adrenérgicas en presencia de la hormona tiroidea.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La similitud de la etiología y patogenia de la angina de pecho y la claudicación intermitente y los buenos resultados obtenidos por la quimioterapia anti-tiroidea en el tratamiento de la primera condujeron a ensayarla en el de la segunda.

La experiencia clínica hasta ahora acumulada en un número de casos tratados con éxito con metiltiouracilo, indujo a estudiar la evolución de la isquemia por ligadura arterial en ratas con hipotiroidismo producido por aquella droga.

La ligadura de las arterias femorales fué seguida de gangrena de las patas posteriores en 5 de las 23 ratas testigo (normotiroideas); la gangrena fué bilateral en 2. Además, en el postoperatorio inmediato, la mayoría de las ratas testigo presentaron parálisis del tren posterior de pocos días de duración. En cambio, ninguna de las 22 ratas hipotiroideas exhibió trastornos tróficos o motores.

Se atribuyen estos resultados, posiblemente, a que la disminución de las demandas de oxígeno por los tejidos del animal hipotiroideo mejora localmente la relación entre aporte y demanda de sangre, a la atenuación o supresión del espasmo vascular, a la desaparición o menor acumulación de metabolitos y a la reducción o eliminación del efecto local de las sustancias adrenérgicas sobre el músculo isquémico.

BIBLIOGRAFIA

1. Malamud B. y Battle F. F. — En preparación.
2. Raab W. — "Thiouracil treatment of angina pectoris", J.A.M.A., 1945, 128, 249.
3. Blumgart H. L., Freedberg A. S. y Kurland G. S. — "Treatment of incapacitated euthyroid cardiac patients by producing hypothyroidism with radioactive iodide". New England J. Med., 1951, 245, 83.
4. Malamud B. — "Modificaciones electrocardiográficas en el curso de la angina de pecho tratada por la inhibición tiroidea". 3ª Reunión Científica de la Asoc. de Méd. del Policl. Alvarez, 1951.
5. Battle F. F. y Malamud B. — En preparación.
6. Lewis T. — Vascular disorders of the limbs, The McMillan Co., 1936.
7. Malinow M. R., Moia B., Otero E. y Rosenbaum M. B. — "The Occurrence of Paroxysmal Hypertension in Patients with Intermittent Claudication". Am. Heart J., 1948, 38, 702.
8. Raab W. — "Fisiopatología y Tratamiento Racional de la Angina de Pecho". Rev. Arg. de Cardiol., 1950, 17, N° 97, 1.

RESUME

La ressemblance de l'étiologie et pathogénie de l'angine de poitrine et la claudication intermittente, et les bons résultats obtenus par la chimiothérapie antithyroïdienne dans le traitement de la première, conduisirent à son essai dans la seconde.

L'expérience clinique obtenue jusqu'à présent dans un nombre de cas traités avec résultat favorable avec du méthylthiouracile, induit à étudier l'évolution de l'ischémie par ligature artérielle dans des rats avec hypothyroïdisme produite par cette drogue.

La ligature des artères fémorales fut suivie de gangrène des membres postérieures dans 5 des 23 rats témoins (normothyroïdes); la gangrène fut bilatérale dans 2. En plus pendant le postopératoire immédiat, la plupart des rats témoins présentèrent une paralysie du train postérieur de peu de jours de

durée. Par contre aucun des 22 rats hypothyroïdes n'accusa des perturbations trophiques ou motrices.

On attribue ces résultats possiblement à ce que la diminution des demandes d'oxygène par les tissus de l'animal hypothyroïde amèliora localement la relation entre l'apport et la demande de sang, à l'aténuation ou suppression du spasme vasculaire, à la disparition ou moindre accumulation de métabolites, et à la réduction ou élimination de l'effet local des substances adrénérgiques sur le muscle ischémique.

SUMMARY

Due to the usually similar ethiology and pathogenesis, and also because good results are found in the treatment of angina pectoris with anti-thyroid drugs, these drugs were used in patients with intermittent claudication. In order to confirm experimentally the favorable clinical experience, induced ischemia of the legs was studied in control and in methylthyouracil-induced hypothyroid rats.

Femoral artery ligation was followed by gangrene of the legs in 5 out of 23 control rats; gangrene was bilateral twice. In the immediate post-operative period, a great number of the control rats also showed transitory paralysis of the legs. In contrast with this, in none of the 22 hypothyroid rats, trophic or motor changes were seen after a similar arterial ligation.

These results are tentatively suggested as due to: 1) decreased tissural oxygen demands in the hypothyroid animals, thus increasing the blood flow/tissue needs ratio; 2) decreased or suppressed vascular spasms; 3) decreased accumulation of local metabolites; 4) decreased or suppressed local effects of adrenergic substances on ischemic muscle.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ähnlichkeit der Ethologie und Pathogenie bei angina pectoris und intermittierendem Hinken, sowie die Erfolge der chemischen anti Schilddrüsen-therapie bei ersterer führten dazu, dieselbe auch bei der zweiten Erkrankung zu versuchen.

Die klinische Erfahrung, die bisher an einer Anzahl erfolgreich mit Methylthyouracyl behandelter Fälle gesammelt wurde, rief den Gedanken hervor, die Entwicklung der durch Arterienabbindung erzeugten Ischämie an Ratten zu studieren, bei denen durch Einwirkung jener Droge ein Hypothyreoidismus bestand.

Auf die Abbindung der Femoral-Arterien folgte bei 5 von den 23 Vergleichstieren (mit normaler Thyreoideaufunktion) Gangrän der Hinterpfoten; bei 2 war die Gangrän beiderseitig. Ausserdem zeigte sich bei der Mehrzahl der Vergleichstiere im unmittelbaren Postoperatorium ein Lähmung der hinteren Partie, die wenige Tage dauerte. Hingegen wies keines der 22 hypothyreoiden Versuchstiere trophische oder motorische Störungen auf.

Diese Resultate lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die Verminderung des Sauerstoffbedürnisses der Gewebe des hypothyreoiden Tieres örtlich das Verhältnis zwischen Angebot und Bedarf von Blut bessert, sowie auf die Abschwächung oder Unterdrückung des Gefässasmus, das Verschwinden oder verringerte Anhäufen von Metaboliten und auf die Verminderung oder Aufhebung der örtlichen Wirkung der adrenergen Stoffe auf den ischämischen Muskel.