

## EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-TIROIDEO EN PACIENTES CON DESNUTRICION PROTEICO-CALORICA CRONICA (GLOBAL) EN RECUPERACION

A. ORREGO, S. MORENO, J. LOZANO, M. C. ECHEVERRY, F. URIBE

Se estudiaron 13 mujeres con desnutrición proteico-calórica crónica global, (DNPC) cuyas edades oscilaron entre 8 y 14 años con un promedio de 11.8, hospitalizadas en una sala de Medicina Interna del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y 7 mujeres controles, con edades similares. En ambos grupos, se practicaron exámenes exhaustivos clínico, nutricional y de laboratorio; el primero realizado por los médicos del grupo investigador y el segundo por la nutricionista.

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo de las pacientes y de los controles se estudió midiendo triyodotironina ( $T_3$ ), tetrayodotironina ( $T_4$ ) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en condiciones basales y después de estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH). También se practicó captación tiroidea a las 4 y 24 horas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes y los controles en la concentración de albúmina y de hemoglobina, el hematocrito, en los porcentajes de circunferencia muscular del brazo o del pliegue de grasa, ni en el conteo de linfocitos por  $mm^3$ . Tampoco en la captación tiroidea, en la concentración de  $T_3$ ,  $T_4$  y TSH basales, en la relación  $T_3/T_4$  en ayunas o después del estímulo con TRH, ni en el incremento de la  $T_3$  y la  $T_4$  después de la inyección de la hormona estimulante de la TSH. No hubo correlación entre el grado de desnutrición y la TSH basal, o después del estímulo con TRH, pero sí se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta de la TSH

a la TRH a los 10 y 20 minutos ( $P < 0.01$ ) y en menor proporción a los 30 minutos. Se revisó la literatura relacionada con el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo en DNPC y se tratan de explicar las diferencias de los resultados entre este trabajo de investigación y los obtenidos por otros autores en la anorexia nerviosa y en el Kwashiorkor.

### INTRODUCCION

El compromiso endocrino en la anorexia nerviosa se conoce mejor que el que se presenta en la DNPC (1-14), debido a que se ha dado por sentado que los hallazgos encontrados en la primera entidad pueden extrapolarse a la desnutrición, suposiciones que no necesariamente son verdaderas (3, 6, 11, 15-17). Por lo tanto se ha considerado de poca utilidad emprender investigaciones sobre el compromiso endocrino en esta última enfermedad; pero cuando se han realizado se ha puesto de presente diferencias importantes entre la anorexia nerviosa y la DNPC, especialmente en lo referente al control y funcionamiento de la glándula tiroides (15-17), no necesariamente dependientes del grado de compromiso nutricional.

Mientras que en la anorexia nerviosa se describió y aún se acepta la presencia de un síndrome de  $T_3$  baja (11, 18) con estado eutiroides como el hallazgo más común, en la DNPC avanzada en niños de Bolivia se informó hipotiroidismo acompañado de una disminución en la organificación del yodo o del acoplamiento de las monoyodotirosinas dentro de la glándula tiroides y de una elevación de la TSH (17), observaciones no comprobadas posteriormente; hechos, algunos de ellos, probablemente no relacionados con la deficiencia proteica sino con otros factores sobreagregados como deficiencia de yodo, ya que, posteriormente, en Senegal y en otras

---

Dr. Arturo Orrego M.: Jefe de la Sección de Endocrinología. Lic. Stella Moreno V.: Profesora Asociada de Nutrición. Dr. Jorge E. Lozano B.: Residente. Dra. María C. Echeverry N.: Jefe de la Sección de Medicina Nuclear. Dr. Federico Uribe L.: Docente Especial II. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Solicitud de separatas al Dr. Orrego.

regiones (16) no se demostró en niños desnutridos una hipersecreción basal de TSH, aunque sí existía un defecto parcial en la transformación periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ , no acompañado de hipotiroidismo clínico.

La mayoría de los autores han encontrado que en la DNPC la concentración de TSH en ayunas es normal (15-17), lo mismo que la respuesta de la TSH a la TRH (17). Por el contrario, en los enfermos con anorexia nerviosa activa se observó con frecuencia, una respuesta tardía de la TSH a la TRH, apreciable entre los 60 y los 120 minutos (3, 14), anomalía que desapareció durante la recuperación nutricional (10, 11, 18-20). Las concentraciones plasmáticas de  $T_3$  y  $T_4$ , tanto total como libre, en la DNPC pueden ser normales o bajas (15, 16), niveles que no necesariamente están relacionados con el grado de desnutrición, sino con otros factores no conocidos en el momento actual (16). La captación tiroidea en esta entidad puede ser baja (16) o normal (17), y es probable que este parámetro sí se relacione con el grado de desnutrición.

No se ha estudiado en la DNPC, la relación de la  $T_3/T_4$  en condiciones basales y después del estímulo de la TRH, ni tampoco el incremento de las hormonas tiroideas horas después de la inyección de la hormona estimulante de la TSH; pero sí han sido investigados estos datos en la anorexia nerviosa (3).

Los resultados de los estudios sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo en la DNPC activa han sido contradictorios (15-17) y escasas las investigaciones en estos pacientes después de la recuperación nutricional con dieta adecuada.

El objetivo de este trabajo es estudiar la respuesta hipofisiaria y tiroidea al estímulo con TRH intravenosa en pacientes con DNPC en vía de recuperación, midiendo en plasma la TSH, la  $T_3$ , la  $T_4$  y la relación  $T_3/T_4$ , tanto en condiciones basales como después del estímulo con la hormona estimulante de la TSH y también el incremento de las hormonas tiroideas después de la inyección de TRH.

#### MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en pacientes de la Escuela Fe y Alegría del Río, del barrio "El

Basurero", localizado en la zona nor-oriental del municipio de Medellín. Este barrio está compuesto de 14.631 habitantes, agrupados en 3.073-grupos familiares, en la mayoría de los cuales son las madres quienes asumen la carga económica derivada del trabajo que realizan como aseadoras, o empleadas del servicio doméstico. El resto de la clase trabajadora está organizada en cooperativas que se encargan del proceso de clasificación, recolección y venta de los productos obtenidos del basurero de Medellín. Se ha calculado que los ingresos por familia oscilan entre cinco y diez mil pesos mensuales.

En la escuela estudian 800 niños, de los cuales el municipio de Medellín ha escogido 450, a los cuales les suministra el servicio de restaurante desde 1981. El almuerzo que reciben los niños seleccionados durante el período escolar, proporciona 800 calorías que representan el 40% de los requerimientos calóricos de la población escolar. Se ha tratado de mantener este servicio en forma continua a los pacientes elegidos.

La nutricionista y uno de los investigadores tomaron al azar 13 pacientes del sexo femenino del grupo de niños que asistían al programa de restaurante escolar y que no presentaban enfermedades intercurrentes. Una vez que la paciente aceptaba ser incluida en el estudio, se hospitalizaba en una sala de mujeres del Hospital Universitario San Vicente de Paúl durante tres días. Se practicaron examen físico completo y los siguientes exámenes de laboratorio: Radiografía de tórax para descartar tuberculosis pulmonar, hemograma completo y eritro sedimentación, citoquímico de orina, electroforesis de proteínas, glicemia, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, coprológico y conteo de linfocitos por  $mm^3$  para evaluar el estado de inmunidad.

La evaluación del estado nutricional fue realizada por la nutricionista del grupo. Se tomaron las medidas de peso, talla, perímetro braquial y pliegue tricúspital de grasa, siguiendo las técnicas establecidas con estandarización de los procedimientos (21, 22). El equipo utilizado para obtener el peso fue una balanza de pie marca Detecto de 100 grs. de sensibilidad, calibrada y revisada antes de cada toma, para

la talla un tallímetro incorporado a la balanza detecto de 180 cms. de longitud y de 1 mm de sensibilidad, para medir la circunferencia del brazo una cinta métrica de fibra de vidrio con 1 mm de sensibilidad y para el pliegue tricótipal de grasa un calibrador marca Lange de 1 mm de sensibilidad.

Las variables antropométricas de peso y talla se cruzaron con la variable de edad para conformar los siguientes indicadores (23, 24): a. Peso para la edad: lo que indica desnutrición global, b. Talla para la edad: que indica desnutrición crónica; luego estas variables se cruzaron entre sí para obtener un tercer indicador, c. Peso para la talla: que indica desnutrición aguda.

Se utilizaron como patrones de referencia los estándares del Centro Nacional de Estadística de los Estados Unidos, recomendados por la Organización Mundial de la Salud (23), por ser los que más se ajustan a las condiciones exigidas para las poblaciones de referencia. Con base en la comparación de los estándares se precedió a calcular los valores de peso y talla en porcentaje respecto al ideal para determinar la intensidad de la desnutrición (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la desnutrición.

	%	%	
Peso/edad	110	90	Normal
	90	75	Leve
	75	60	Moderada
		60	Avanzada
Talla/edad	95	105	Normal
	95	90	Leve
	90	85	Moderada
		85	Avanzada
Peso/talla	116	108	Sobrepeso
	108	92	Normal
	92	84	Leve
	84	76	Moderada
		76	Avanzada

Las medidas del brazo, perímetro braquial y pliegue tricótipal de grasa se cruzaron para

obtener la circunferencia muscular del brazo aplicando la siguiente fórmula (24):

$$\text{CMB} = \text{PB} - (0.314 \times \text{PTG})$$

Donde CMB es la circunferencia muscular, PB el perímetro braquial y PTG el pliegue tricótipal de grasa.

Se estableció un grupo control de 7 mujeres con edades similares a las de los pacientes, hermanas de estudiantes de medicina, bien nutridas y libres de enfermedades intercurrentes, que se estudiaron ambulatoriamente. En todas partes se hicieron los mismos estudios clínicos, nutricionales y de laboratorio que en las portadoras de desnutrición.

Para estudiar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, se practicaron tanto en las pacientes como en las controles, los siguientes estudios en condiciones basales y después del estímulo con TRH T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y TSH, por método RIA y por duplicado. Se emplearon estuches reactivos de Clinical Assays, División Travenol. También se practicó gamagrafía tiroidea y se realizó captación a las 4 y 24 horas. Tanto a las pacientes, como a las controles, se les aplicó un bolo endovenoso de 500 mcgs de TRH, de acuerdo al método preconizado por Hershman (25). Se midió TSH en plasma a tiempo 0, a los 10, 20, 30, 45, 90 minutos, y a las 2 y 3 horas y luego a las 4, 5 y 6 horas; al mismo tiempo se tomó sangre para medición de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> a tiempo 0 y a las 2, 3 y 4 horas.

## RESULTADOS

El grupo de las pacientes y de los controles fue similar en cuanto a edad y sexo. En la tabla 2 pueden apreciarse la edad, sexo y los datos más importantes de la evaluación nutricional de las pacientes. El examen físico no demostró hepatomegalia, edemas, lesiones cutáneas de tipo carencial, ni patología cardiopulmonar, renal o neurológica. No se presentaron casos de anemia importante. No se apreciaron cambios importantes en el cabello, ni signos de avitaminosis.

Se demostró que las pacientes presentaron una desnutrición global de acuerdo a peso/edad de moderada a avanzada, y una desnutrición crónica moderada, dada por talla/edad.

Todas las pacientes estaban en vía de recuperación nutricional como lo demostró la

Tabla 2. Datos clínicos de los pacientes con desnutrición proteico-calórica crónica global.

Pcte No.	Edad años	Talla actual cms	Talla ideal cms	% Talla edad	Peso actual Kg	Peso ideal Kg	% Peso ideal por edad	Peso ideal por talla	% Peso/Talla	P.G.T* Actual	P.G.T* Ideal	% P.G.T.	C.M.B** actual	C.M.B** ideal	% C.M.B.**
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	12.9	135.2	155.9	86.7	26.1	45.0	58.0	30.1	86.7	7.0	14.0	50.0	18.5	19.1	96.8
2	13.1	136.3	157.5	86.5	27.5	46.5	59.1	30.8	89.3	6.0	15.0	40.0	18.5	19.8	93.4
3	13.2	137.0	157.8	86.8	30.4	46.8	65.0	31.5	96.5	8.0	15.0	53.3	18.5	19.8	93.4
4	12.1	136.9	156.4	87.5	27.9	45.4	61.4	31.5	88.6	7.5	14.0	53.6	18.5	19.1	96.9
5	12.1	132.1	152.1	86.9	27.2	41.9	64.9	28.0	97.1	7.5	14.0	53.6	17.9	19.1	93.7
6	9.1	120.9	132.7	91.1	23.2	28.8	80.6	22.2	104.5	11.0	13.0	84.6	15.7	16.7	94.0
7	11.3	127.9	146.5	87.3	27.0	38.1	70.9	25.7	105.1	6.5	13.0	50.0	17.1	18.1	94.4
8	11.0	124.0	144.8	85.6	22.0	37.0	59.5	23.6	93.2	11.0	13.0	84.6	15.4	18.1	85.1
9	11.0	122.8	144.8	84.8	23.1	37.0	62.4	23.1	100.0	12.0	13.0	92.3	18.0	18.1	99.4
10	12.0	130.3	151.5	86.0	27.0	41.5	65.1	26.8	100.7	7.5	14.0	53.6	18.7	19.1	97.9
11	13.10	136.5	160.0	85.3	30.2	49.6	60.9	30.5	99.0	9.0	15.0	60.6	18.0	19.8	90.9
12	10.8	123.9	142.6	86.9	24.0	35.5	67.6	23.9	100.4	9.3	12.0	77.5	15.5	17.0	91.1
13	14.1	137.0	160.5	85.3	22.7	50.6	44.9	30.9	50.6	8.0	16.0	50.0	18.6	20.1	92.5
Prome- dio ±DE	11.98 1.34	130.8 6.2	151.0 8.25	86.67 1.57	26.0 2.8	41.8 6.3	63.1 8.1	27.6 3.5	93.2 14.1	8.5 1.9	13.9 1.1	61.8 16.8	17.6 1.3	18.8 1.1	93.8 3.7

\* P.G.T= Pliegue Grasa Total.  
\*\* C.M.B= Circunferencia muscular del brazo.

normalidad de los siguientes parámetros: la circunferencia muscular del brazo, la albúmina, el conteo de linfocitos circulantes y en 2 pacientes en quienes se midió la creatinina en orina de 24 horas, se encontró un índice de creatinina-talla, normal. El promedio tan bajo del porcentaje del pliegue graso en estos pacientes ( $61.8 \pm 16.8$ ) se explica porque aún estaban en vía de recuperación de la grasa corporal.

El examen físico y el estudio nutricional de las mujeres controles demostró que eran completamente normales, de acuerdo con los estudios antropométricos.

En la tabla 3 pueden apreciarse los datos de función tiroidea, en condiciones basales tanto de las pacientes, como de las mujeres controles. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los parámetros investigados  $T_3$ ,  $T_4$ , relación  $T_3/T_4$  basales, captación a las 4 y 24 horas, colesterol y TSH en ayunas, entre los dos grupos.

Tabla 3. Función tiroidea en desnutrición proteico-calórica crónica.

Pacientes	BASAL			Captación 24h %	Coles-terol	TSH basal m.I U/ml
	mcgs/ml	mgs/ml	$T_3/T_4$			
1	11.0	1.9	0.173	17	183	5.0
2	11.2	1.75	0.156	14	130	5.0
3	12.0	1.6	0.133	20	140	4.6
4	11.8	2	0.169	Bloqueo de la glándula causa?	188	5.8
5	7.4	1.3	0.176	--	145	3.5
6	9.0	1.5	0.167	21	142	3.8
7	11.2	1.5	0.134	14	122	3.5
8	9.0	1.5	0.167	11	234	5.0
9	9.0	2.1	0.233	--	159	3.0
10	10.0	1.5	0.150	--	179	6.5
11	11.5	1.9	0.165	12	167	5.0
12	8.2	1.8	0.219	15	174	7.8
13	9.2	1.5	0.164	12	160	3.7
Promedio ±DE	10 ±1.5	1.7 ±0.2	0.170 ±0.03	13.9 ±5.1	163.3 ±29.6	4.8 ±1.35
CONTROLES						
Promedio ±DE	9.8 2.0	1.6 0.2	0.163 0.04	16.4 3.8	163.9 34.8	5.1 0.8

No se encontró significancia estadística en ninguno de los parámetros investigados.

Tabla 4. Respuesta de la TSH a la inyección de 500 mcgs IV de TRH.

Pacientes	TSH SERICO										
	0	10'	20'	30'	45'	90'	2h	3h	4h	5h	6h
1	5	20	35	40	38	20	6.8	4	3.1	—	—
2	5	15	27	46	36	21	12.0	6.6	5.0	3.7	4.2
3	4.6	18	21	18	14	9	6.6	4.0	2.7	3.5	2.5
4	5.8	35	35	35	20	10	8.0	7.0	3.7	2.5	—
5	3.5	18	23	22.5	22	10	5.8	5.0	5.4	—	—
6	3.8	16.5	27	22.0	20	14	7.6	1.5	—	—	—
7	3.5	12.0	12.5	13	8.8	7.5	2.9	—	—	—	—
8	5.0	14.0	25.0	38.0	33.0	23.0	5.4	5.2	—	—	—
9	3.0	14.0	16.0	16.0	14.0	11.0	5.8	2.7	—	—	—
10	6.5	27.0	37.0	37.0	37.0	37.0	22.0	9.0	—	—	—
11	5.0	25.0	30.0	26.0	18.0	16.0	10.0	8.0	—	—	—
12	7.8	20.0	32.0	30.0	24.0	15.0	9.0	5.4	4.3	—	—
13	3.7	12.0	15.0	16.0	13.0	7.1	4.0	2.8	2.0	—	—
Promedio	4.8	18.9	25.8	26.9	22.9	15.4	8.9	4.7	4.2	3.2	3.3
±DE	±1.35	±6.6	±8.0	±10.5	±10.0	±8.3	±5.2	±2.1	±1.1	±0.6	±1.2
CONTROLES											
Promedio	5.1	8.6	12.5	15.5	17.3	12.7	6.5	4.7	3.6	—	—
±DE	±0.8	±4.3	±6.8	±5.3	±7.9	±4.8	±4.6	±2.2	±1.1	—	—
Respuesta en los pacientes a los 10' - 20' P < 0.01.											
Respuesta en los pacientes a los 30' P < 0.05											

En la tabla 4 puede observarse la respuesta de la TSH plasmática al estímulo con 500 mcgs de TRH en las pacientes y en las mujeres controles. Como puede apreciarse en la figura 1, la diferencia en la respuesta de las pacientes, comparativamente con las controles, fue altamente significativa a los 10 minutos ( $P < 0.01$ ) y en menor proporción a los 30 minutos ( $P < 0.05$ ). La concentración de TSH plasmática de las pacientes fue normal en todos los casos (menos de 6.5 mUI/ml), excepto en una en quien la TSH se encontró en 7.8 mUI/ml. En esta paciente, tanto la clínica como las otras pruebas tiroideas, indicaron eutiroidismo.

No se encontró correlación entre la concentración basal de la TSH plasmática o después del estímulo con TRH, con el grado de desnutrición, ni con el peso, la talla actual, porcentaje del peso por la edad, o con el porcentaje del peso ideal por talla. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes, con respecto a los controles, en la relación  $T_3/T_4$ , o en el incremento de las hormonas tiroideas después del estímulo con TRH. En las pacientes 1 y 9, la  $T_3$  plasmática

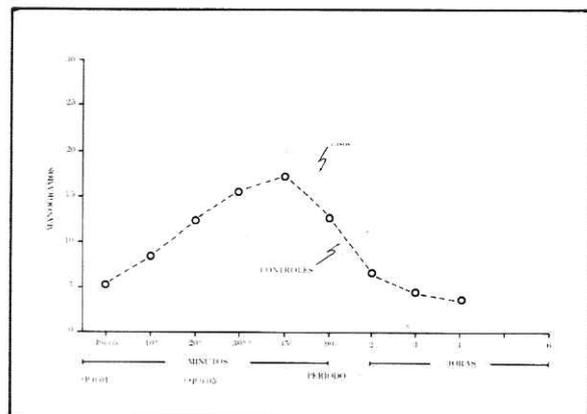


Figura 1. Secreción promedio de TSH en diferentes periodos.

estuvo en los límites superiores de lo normal o por encima y en otras 3, apenas por debajo del límite superior de lo normal, sin que en ninguna de ellas se hubieran detectado signos clínicos de hipertiroidismo.

#### DISCUSION

El compromiso de la glándula tiroidea y de su regulación ha sido extensamente estudiado

en la anorexia nerviosa (3,6,9-11, 14, 19, 20), en cambio en la DNPC y en el marasmo, la investigación ha sido más escasa (11, 15-17, 25) y con frecuencia contradictoria (15-17).

En la DNPC los resultados de las pruebas tiroideas han sido variables (15-17), probablemente en relación con un mayor o menor grado de compromiso hepático o de las proteínas plasmáticas transportadoras de las hormonas tiroideas, o con la presencia de factores ajenos al déficit protéico-calórico, como la deficiencia endémica de yodo (17) o a la presencia de factores inhibidores no conocidos de la captación del yodo inorgánico por la glándula tiroides.

La captación tiroidea en la DNPC puede ser normal (17) o muy baja (16, 26, 27) sin que se conozcan las causas de esta diferencia, las cuales pueden ser independientes del grado de desnutrición, relacionadas con factores ambientales como deficiencia de yodo o con la presencia de sustancias bociógenas o de ciertas complicaciones producidas por la misma desnutrición, como el daño glomerular renal o hepático (17). En nuestros casos, la captación tiroidea fue normal a las 4 y a las 24 horas; no necesariamente debido a que nuestros pacientes estaban en vía de recuperación nutricional, ya que aun en la desnutrición activa, la captación tiroidea puede ser normal (17).

La concentración plasmática de las hormonas tiroideas en la DNPC puede ser variable, normal (17) o baja (15-17, 27, 28), tanto la concentración total de la  $T_4$  (15, 16, 27, 30, 31), como de la  $T_3$  (16) y especialmente de esta última (15, 17). Las fracciones libres de las hormonas tiroideas pueden ser normales (15, 27, 30, 32) bajas (16) o altas (28), con mayor compromiso de la  $T_4$  libre (16, 28). La  $T_3$  plasmática, en esta entidad, puede encontrarse baja (16), como en la anorexia nerviosa (20), alteración que no se origina en un déficit en la secreción tiroidea de esta hormona, sino en un trastorno enzimático en la degradación periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ , secundaria a una deficiencia de proteínas y calorías (16). El regreso a lo normal de la  $T_3$  con la recuperación nutricional apoya esta posibilidad (27, 28, 33). En nuestros casos la  $T_3$  y la  $T_4$  fueron normales, con resultados no diferentes

a los obtenidos en los controles, probablemente en relación con una recuperación nutricional parcial. Nosotros no medimos la fracción libre de la  $T_3$  y de la  $T_4$ .

La concentración plasmática basal de la TSH en la DNPC puede ser alta (17, 28, 31), normal (15, 16, 28, 32-34) o baja, y más frecuentemente se encuentra disminuida en el marasmo (17). La elevación de la TSH plasmática basal en la DNPC, sugirió a los primeros investigadores que la midieron, la presencia de hipotiroidismo en esta entidad. Sin embargo, es más común en esta enfermedad la presencia de concentración baja de  $T_3$  acompañada de  $T_4$  y TSH normales (15-17), hechos que no sugieren deficiencia tiroidea intrínseca. El hallazgo de un nivel normal de TSH en el plasma de pacientes con DNPC, a pesar de tener niveles bajos de  $T_3$  y  $T_4$  totales, sugiere concentraciones normales en plasma de hormonas tiroideas libres, capaces de mantener la secreción normal de tirotrófina. La presencia de la  $T_3$  y la  $T_4$  plasmáticas disminuidas en la desnutrición, no significa necesariamente un descenso en la secreción de estas hormonas por la glándula tiroides, sino que puede deberse a una disminución en la síntesis de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas (17, 29, 31), secundaria a daño hepático, o a un bloqueo en la transformación periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ .

Se ha sugerido que el hipometabolismo en la DNPC no se debe necesariamente a disminución en la secreción de hormonas tiroideas, sino a una deficiencia del Adenosin Trifosfato muscular (17) o tal vez a una disminución en la transformación de la  $T_4$  a  $T_3$  (síndrome de la  $T_3$  baja) (26).

La respuesta de la TSH a la TRH en la DNPC ha sido menos estudiada (17, 32, 35, 36) que en la anorexia nerviosa (3, 14, 20, 27, 28). En el Kwashiorkor, tanto en Sudáfrica como en el Perú (17), se encontró una respuesta de la TSH a la TRH exagerada, lo mismo que en otros países (31, 35, 36), acompañada de una supresión normal de la tirotrófina con triyodotironina (17). La respuesta de la TSH a la TRH en la desnutrición, es generalmente exagerada y sostenida (31, 35, 36), similar a la que se encuentra en la anorexia

nerviosa (3, 14) y opuesta a la que se presenta en la privación de calorías (37-39). En la anorexia nerviosa activa, la respuesta máxima de la TSH a la TRH se presentó en algunos trabajos después de los 90 y 120 minutos, en cambio en los normales se observó a los 30 minutos (3, 14). En nuestros pacientes, la mayor respuesta de la TSH a la TRH se observó a los 10 y 20 minutos con una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.01$ ) y en menor proporción a los 30 minutos ( $P < 0.05$ ) (gráfica 1). Las causas de la diferencia en la respuesta de la TSH a la TRH entre los casos de anorexia nerviosa de Miyai y asociados (3), de Gold y colaboradores (14) y de nuestros pacientes con DNPC, no se conocen.

Se ha informado que en la anorexia nerviosa, con la recuperación nutricional, puede regresar a lo normal la respuesta de la TSH a la TRH (10); pero en la DNPC, no se han realizado trabajos de investigación a este respecto. La mejoría nutricional en nuestros pacientes pudo ser la causa del patrón de respuesta temprana de la TSH a la TRH, tan diferente al encontrado en el Kwashiorkor (17, 33-35) o en la anorexia nerviosa (3, 14), en cuyos grupos de pacientes existía plena actividad del déficit nutricional. Sin embargo, no se pueden rechazar otras posibilidades.

En los pacientes con anorexia nerviosa (3) se ha descrito una relación disminuida de  $T_3/T_4$  estadísticamente significativa tanto en condiciones basales como después del estímulo con TRH, lo mismo que en el incremento de la  $T_3$  a los 120 minutos después de la inyección de esta hormona, pero estos parámetros no han sido investigados en la DNPC. Nosotros no encontramos ninguna diferencia significativa entre nuestras pacientes y las mujeres controles en ninguno de los parámetros anteriores. La causa de esta discrepancia no se conoce. No estamos seguros de poder atribuirlo a la recuperación nutricional de nuestros pacientes. La  $T_4$  plasmática puede normalizarse 4 semanas después de la realimentación (30).

No se encontró en nuestros pacientes, como se ha descrito en casos de anorexia nerviosa (10), una correlación entre el grado de desnutrición y la TSH plasmática basal.

Nosotros tampoco encontramos correlación entre la respuesta de la TSH a la TRH y el grado de compromiso nutricional. Hasta este momento nadie se había preocupado por analizar esta relación en la desnutrición.

En nuestra serie, en el caso 4 se encontró una  $T_3$  en el límite superior de lo normal y en el caso 9, por encima de éste, no acompañados de signos ni síntomas de hipertiroidismo, contrariamente a lo descrito en pacientes con anorexia nerviosa en vía de recuperación, en quienes se ha descrito ocasionalmente una triyodotironina elevada acompañada de hipermetabolismo (9).

No se conoce qué importancia puede tener en la DNPC, la concentración disminuida de la  $T_3$ , de la  $T_4$  o de ambas, o si estos hallazgos son primarios o secundarios. Se ha aceptado que la disminución de la  $T_3$  plasmática en el síndrome de la  $T_3$  baja, debido a otras causas, y tal vez en el originado en la desnutrición protéico-calórica, economiza al organismo energía, disminuyendo el desgaste catabólico (40).

La falta de elevación de la TSH plasmática basal en el síndrome de la  $T_3$  baja, sugiere que los pacientes con este síndrome son eutiroides, como parecen demostrarlo los hallazgos normales de la CPK y el colesterol, el reflejo aquiliano y otros (40). Sin embargo, algunos autores han sugerido recientemente que la falta de incremento de la TSH basal en este síndrome, en presencia de concentraciones plasmáticas bajas de las hormonas tiroideas, se debe a un trastorno a nivel del hipotálamo (3) y no a la ausencia de hipotiroidismo. En términos generales, puede afirmarse que la TSH plasmática es normal en las enfermedades generalizadas no tiroideas (40), dentro de las cuales se pueden considerar la anorexia nerviosa y la DNPC. Si se tiene en cuenta que el control de la secreción de TSH está influida por fuerzas opuestas (la fiebre y el estrés son inhibitorias; en cambio la hipotermia, la  $T_3$  y la  $T_4$  bajas son estimulantes), la concentración de la tirotrófina en la sangre, en un momento dado, puede no ser índice de lo que realmente está pasando en el organismo, de ahí que tales pacientes pueden ser fisiológicamente hipotiroi-

déos (41). También se ha sugerido que la vejez puede ser la causa de falta de incremento de la TSH, más bien que las enfermedades sistémicas (42). Bacci y asociados (43) recientemente especularon que la falta de elevación de la TSH como resultado de una T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> bajas en pacientes con enfermedades severas puede ser debida a estrés y/o hipotermia. En la anorexia nerviosa, el estrés puede estar en relación con la enfermedad psiquiátrica precipitante, pero en la desnutrición, no se ve muy bien cuál sea la causa determinante.

#### SUMMARY

Serum thyroxine (T<sub>4</sub>), triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and thyrotropin (TSH) were measured, before and after stimulation with TRH, in 13 malnourished female patients during refeeding. Results were compared with those obtained in 7 normal women. Serum T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and TSH were not significantly different in the 2 groups. The increment of serum T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> after TRH at 2, 3 and 4 hours was similar in malnourished and normal women. The values of TSH at 10, 20 and 30 minutes after TRH were significantly higher in the first group. The mechanisms of these findings are discussed.

#### BIBLIOGRAFIA

- PALMER LR, CRISP HA, MACKINNON BCP, et al. Pituitary Sensitivity to 50 mcgs LH/FSH-RH in subjects with anorexia nervosa in acute and recovery stages. *Br Med J* 1975; 1: 179-182.
- HERON BG, JOHNSTON AD. Hypothalamic tumor presenting as anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 580.
- MIYAI K, YAMAMOTO T, AZUKIZAWA M, et al. Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 334.
- WARREN PM, JEWELEWIC R, ANS RD, et al. The significance of weight loss in the evaluation of pituitary response to LH-RH in women with secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 601.
- KATZ LJ, WINER H. Editorial. A functional, anterior hypothalamic defect in primary anorexia nervosa. *Psi Med* 1975; 37: 103.
- TRAVAGLINI P, BECK - PECCOZ P, FERRARI C. et al. Some aspects of hypothalamic pituitary function in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinológica* 1976; 81: 252.
- BEUMONT JVP, GEORGE WCG, PIMSTONE LB, VINIK IA. Body weight and the pituitary response to hypothalamic releasing hormones in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 487.
- JEUNEIOWIC N, BROWN MG, GARFINKEI EP, et al. Hypothalamic function as related to body weight and body fat in anorexia nervosa. *Psi Med* 1978; 40: 187.
- MOORE R. MILLS HI. Serum T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels in patients with anorexia nervosa showing transient hy perthyroidism. *Clinical Endocrinology* 1979; 10: 443.
- WAKELING A, DE SOUZA AFV, GORE RBM, et al. Amenorrhea, body weight, serum hormone concentrations, with particular reference to prolactin and thyroid hormone in anorexia nervosa. *Pshy Med* 1979; 9: 265.
- BARBOSA JL, VAN ITALLIE BT. Semistarvation; and overview of an old problem. *Bull N Y Acad Med* 1979; 55: 774.
- NEUFELD N. Endocrine abnormalities associated with deprivational dwarfism and anorexia nervosa. *Ped Clin North Am* 1979; 26: 199.
- BRAMVILLA F, COCCHL D, NOBILE P, MULLER EE. Anterior pituitary responsiveness to hypothalamic hormones in anorexia nervosa. *Neuropsychobiology* 1981; 7: 225.
- GOLD SG, POTTASH ALC, MARTIN MD, et al. Thyroid stimulating hormone and growth hormone responses to thyrotropin releasing hormone in anorexia nervosa. *Int LJ Psychiatry in Medicine*, 1980-81; 10: 51.
- PARRA A, KLISH W, CUELLAR A, et al. Energy metabolism and hormonal profile in children with edematous protein - calorie malnutrition *J Pediatr* 1975; 87: 307.
- INGENBLEEK Y, DE VISSCHER M, BECKERS CH. Fonction thyroïdienne dans la malnutrition protéino-calorique Chez l'enfant en bas age. *Ann Endoc* 1978; 39: 10.
- GODARD CL. Review: The endocrine glands in infantile malnutrition *Helv Paediat Acta*. 1974; 29: 5.
- BURMAN KD, VIGERSKY RA, LORIAUX DL, et al. Investigation concerning thyroxine deodinative pathway in patients with anorexia nervosa. In: VIGERKY, RA. ed. *Anorexia Nervosa*. New York: Raven Press; 255.
- LUNDBERG PO, WALINDER J, WENER I, WIDE L. Effects of TRH on Plasma levels of TSH, FSH, LH and GH in anorexia nervosa. *Europ Clin Inves* 1970; 2:150.
- BOYER, RM. Endocrine changes in anorexia nervosa. *Med Clin North Am* 1978; 62: 297.
- WATERLOW JC. Classification and definition of protein-energy malnutrition. In: *Nutrition and Preventive Medicine*. Geneva: World Health Organization; 1976;530.
- ARANDA P. Indicadores mínimos del estado nutricional. *Revista del Colegio Médico de Guatemala* 1975; 26: 1.
- Organización Mundial de la Salud. Medicación del efecto Nutricional de Programas de Suplementación Alimenticia a grupos vulnerables. Ginebra; 1980 (WHO/FAP 79-1).
- BLACKBURN G, THORNTON AP. Valoración nutricional del paciente hospitalizado. *Clin Med Norte Am* 1979; 5: 1096.
- HERSHMAN, MJ. Use of thyrotropin releasing hormone in clinical medicine. *Med Clin North Am* 1978; 62: 313.
- CHOPRA IJ, CHOPRA U, SMITH SR, et al. Reciprocal changes in serum Concentration of reverse T<sub>3</sub> and T<sub>3</sub> in systemic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1043.
- GAITAN JE, MAYORAL LG, GAITAN E. Detective thyroidal iodine concentration in protein calorie malnutrition (PCM). Program of the 50th Annual Meeting of the Endocrine Society. Miami Fla; 1978: 110 (Abstract).
- COPRA IJ, SMITH SR. Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adults patients with protein calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 221.
- VANDER WESTHYZEN JM. Plasma T<sub>3</sub> assay in kwashiorkor. *Lancet* 1973; 83: 321.
- INGENBLEEK Y, MALVAWX P. Peripheral turnover of thyroxine and related parameters in infants protein - calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1980; 38: 69.
- RASTOGI GK, SAWHNEY RC, PANDA WC, et al. Thyroid hormone levels in adults with protein - calorie malnutrition (PCM). *Horm Metab Res* 1980; 6: 69.
- GRAHAM CG, BAERTL JM, CLAEYSSEN G, et al. Thyroid hormonal studies in normal and severely mal-

- nourished infants and small children, *J Pediatr* 1973; 83: 321.
- 33.- INGENBLEEK Y, BECKERS C. Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone in protein - caloric malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 221.
- 34.- HARLAND PS, PARKIN JM. TSH levels in severe malnutrition. *Lancet* 1972; 2: 1145.
- 35.- MADEIROS - NETO GA, SUCUPIRA K, et al. Prolactin, TSH and thyroid hormone responses to TRH in adult protein - caloric malnutrition. *Horm Metab Res* 1977; 9: 524.
- 36.- PIMSTONE B, BECKER D, HENDRICKS S. TSH response to synthetic thyrotropin releasing hormone in human protein-caloric malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 779.
- 37.- CARLSON HE, DRENICK EJ, CHOPRA IJ, et al. Alterations in basal and TRH stimulated serum levels of thyrotropin, prolactin and thyroid hormones in starved obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 707.
- 38.- AZIZI E. Effects of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. *Metabolism* 1978;27: 935.
- 39.- O'BRIAN JT, BYBEE DE, BURMAN KD, et al. Thyroid hormone homeostasis in states of relative calorie deprivation. *Metabolism* 1980; 29: 721.
- 40.- WARTOFSKY L, BURMAN DK. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocrine Review* 1982; 3: 164.
- 41.- MATURLO SJ, ROSENBAUN RL, PAN C, et al. Variable thyrotropin response to TRH after small decreases in plasma free thyroid hormone concentrations in patients with nonthyroidal diseases. *J Clin Invest* 1980; 66: 451.
- 42.- ORDENE KW, PAN C, BARZEL US, et al. Variable TSH response to TRH following small decreases in serum thyroid hormone concentration in ageing out patients population. Program of the 57th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Minneapolis Mn; 1981; 52 (Abstract).
- 43.- BACCI V, SCHUSSLER GC, KAPLAN T. Elevated thyrotropin during hypothermia and recovery phases of nonthyroid illness. Program of the 63rd Annual Meeting of the Endocrine Society. Cincinnati OH; 1981: 728 (Abstract).