

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Edema idiopático

Por los Dres.:

SANTIAGO HUNG LLAMOS,\* MANUEL LICEA PUIG,<sup>17</sup> RUBEN S. PADRON DURAN\*\* y BARTOLOME ARCE HIDALGO<sup>18</sup>

Hung Llamos, S. y otros. *Edema idiopático*. Rev Cub Med 17: 1, 1978.

Se expone que el edema idiopático es una entidad no rara y con frecuencia desconcertante, por la normalidad de las pruebas habitualmente indicadas en pacientes con edemas: suele ser limitado a las extremidades inferiores y es casi exclusivo del sexo femenino. Característicamente se agrava durante la posición erecta. Su mecanismo de producción no está determinado aún, pero se supone que pueda tratarse de: aumento de la producción de ADH, aldosterona, trastornos vasomotores periféricos, aumento de la permeabilidad vascular, entre otras causas, aunque se cree que ninguna de ellas *per se* explica el edema idiopático. Se señala que en la diabetes mellitus, el hecho primario pudiera ser el aumento de la permeabilidad capilar como consecuencia de la microangiopatía diabética. En el hipertiroidismo y el mecanismo de producción es mucho menos conocido. Es posible que intervengan alteraciones neurovegetativas, o de la permeabilidad capilar secundaria a alteraciones del metabolismo de los mucopolisacáridos, de las vitaminas, o ambos. En los casos que se han analizado, la asociación de hipertiroidismo, edema idiopático y *rash* urticariano nos hace pensar en alteraciones del metabolismo de la histamina o en un aumento de la sensibilidad capilar a ésta, condicionada por el hipertiroidismo.

Se define como edema idiopático, el que se presenta en ausencia de enfermedad cardíaca, hepática, renal o nutricional, con normalidad de las proteínas plasmáticas. Habitualmente, se limita a las extremidades inferiores, se agrava con el ortostatismo<sup>1</sup> y es propio del sexo femenino.

Se trata de una entidad de fisiopatología intrigante, oscura, y en ocasiones desconcertante, por la normalidad de los estudios complementarios. Ocasionalmente puede ser la forma de presentación de algunas enfermedades endocrinas, tales como la diabetes mellitus,<sup>2</sup> hipertiroidismo<sup>3</sup> y el hiperaldosteronismo primario,<sup>4</sup> por lo que es necesario, una vez descartadas las causas habituales de edemas, investigar la existencia de estas endocrinopatías.

En el presente trabajo, en que informamos dos pacientes portadores de diabetes mellitus y bocio tóxico difuso respectivamente, que presentaron edemas en miembros inferiores en ausencia de lesiones cardíacas, hepáticas o renales, con normalidad de las proteínas

Médico residente de 3er. año del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM). Zapata y D, Vedado.

<sup>17</sup> Especialista de I grado en endocrinología del IEEM.

<sup>18</sup> Jefe del departamento de endocrinología de la reproducción del IEEM. Instructor de medicina interna de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana.

plasmáticas, haremos una revisión sobre las características clínicas y fisiopatológicas de esta entidad.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 2 pacientes ingresadas en el IEEM. Se les realizó los siguientes complementarios indispensables: electrocardiograma, rayos X de tórax, transaminasa pirúvica y oxolacética, pruebas de Takata-Ara, Mac Lagan y Sellek-Frade, electroforesis de proteínas, urocultivos, conteo de Addis y filtrado glomerular.

La función tiroidea se investigó con PBI y captación seriada de 1-131. Se realizó prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), dosificando glicemia por el método de la glucosa-oxidasaperoxidasa, automatizado con equipo Ac-60 Pye Unican. Se consideran normales en nuestro laboratorio los siguientes valores en mg%: 100, 165, 120 y 100; en ayunas, 1, 2 y 3 horas respectivamente. Durante la PTG se determinó, además, insulina plasmática por radioinmunoensayo (valores normales en mIU por ml: 100, 160, 120 y 100; en ayunas, 30, 60, 90 y 120 min., respectivamente).

Se realizó prueba de sobrecarga de agua, acostado y de pie; durante esta última el paciente se mantuvo deambulando y sólo se le permitió sentarse en caso de fatiga y por períodos cortos.

La influencia del ortostatismo sobre la eliminación urinaria de sodio fue investigada administrando dieta fija con 90 mEq de sodio, repartidos en el día. Se midió la natriuresis en períodos de 12 horas, de 7 am a 7 pm y de 7 pm a 7 am, mientras permanecían acostados las 24 horas y en posición erecta durante las primeras 12 horas del día siguiente, pesándolas a las 7 am y a las 7 pm, durante las pruebas. Posteriormente, administramos una dieta fija con 200 mEq de sodio durante 8 días, dosificando sodio y potasio en sangre y orina de 24 horas los días 5<sup>o</sup> y 8<sup>o</sup>, previa administración de 200 mg diarios de aldactone los días 6<sup>o</sup>, 7<sup>o</sup> y 8<sup>o</sup> de la prueba.

En los dos casos aplicamos el "índice de diagnóstico clínico recomendándolo para facilitar el diagnóstico de esta entidad, donde una puntuación menor de 12 puntos es negativa y una puntuación mayor de 14 puntos es positiva de la enfermedad.

#### Presentación de los casos

**Caso 1. J.F.P. Paciente del sexo femenino, raza blanca, 40 años de edad.** En los dos últimos años ha ingresado en 3 ocasiones por edemas en miembros inferiores que aumentan durante el día y mejoran con el reposo nocturno, sin modificaciones durante el ciclo menstrual, acompañados de sensación de tensión en la cara, manos y articulaciones de las extremidades inferiores. Ahora reingresa con el mismo cuadro clínico. Entre sus antecedentes familiares señaló un hermano diabético.

**Examen físico:** edemas fríos y firmes en ambas piernas hasta la altura de las rodillas. Peso 59 kg. Talla 157 cm. TA 130/80 acostada y 130/90 de pie. Pulso 80/min. El resto del examen físico fue negativo.

**Caso 2. I.B.A. Paciente del sexo femenino raza blanca, 42 años de edad.** Ingresó, al igual que en una ocasión anterior, por edemas en miembros inferiores, de 4 meses de evolución, que aumentan durante el día y mejoran con el reposo nocturno, sin relación con el ciclo menstrual. Desde un año atrás ha notado crisis de palpitaciones, de comienzo y terminación súbita, desencadenadas por el ejercicio y las emociones fuertes. Además de los edemas y pérdida de 22 lb de peso, ha presentado *rash* urticariano con frecuencia. Entre sus familiares se recogieron 22 antecedentes de diabetes mellitus (primos y tíos de ambas ramas).

**Examen físico:** no se hallaron edemas el día del ingreso, pero sí un *rash* urticariano generalizado. Su mirada brillante y ansiosa, recordaba la del hipertiroidismo. No exoftalmos, se constató retracción palpebral superior. Peso: 54 kg. Talla: 161 cm. Tiroides de aproximadamente 30 g, a predominio del lóbulo derecho, elástico, liso, sin soplo ni *thrill* en región tiroidea. TA: 120/70 acostada y 110/70 de pie. Pulso 120/min. rítmico. El índice de tirotoxicosis fue de 17 puntos.

**Exámenes complementarios:** hemograma, eritrosedimentación, urea, glicemia, serología, heces fecales, ionograma, rayos X de cráneo y silla turca: normales en las dos pacientes.

**Estudio cardiovascular:** los estudios radiológicos de tórax fueron normales en ambas pacientes. El electrocardiograma mostró una isquemia septal en la primera, y taquicardia sinusal en la segunda.

Estudio renal: orina, urocultivo, conteo de Addis y filtrado glomerular: normales en ambos casos.

Estudio hepático: Takata-Ara, Mac Lagan, Se-Ilek-Frade, transaminasa y electroforesis de proteínas: normales en ambas pacientes.

Estudio tiroideo: PBI: 4 mcg% en la primera paciente y 8 mcg% en la segunda; esta última mostró una captación seriada de 1-131 de 73%, 100% y 96% a las 2, 4 y 24 horas respectivamente.

Prueba de tolerancia a la glucosa: fueron realizadas,

en más de una ocasión, con resultados normales. Durante su ingreso en nuestro centro, se repitió PTG con insulinemia por radioinmunoensayo. La paciente 1 mostró una glicemia alterada en la segunda hora y la insulina plasmática, aun cuando se mantuvo dentro de límites normales, mostró poco descanso en la segunda hora. El paciente 2 tuvo glicemias e insulinemias normales (cuadro).

La sobrecarga de agua en la primera paciente fue normal en decúbito. Mientras permanece-

CUADRO  
PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINEMIA

	Caso 1		Caso 2	
	Glicemia mg%	Insulinemia mcu/ml	Glicemia mg%	Insulinemia mcu/ml
Ayunas	92	<10	86	9,5
30 minutos	145	70	154	47,5
60 minutos	167	62,5	157	67,5
120 minutos	135	51,3	186	19

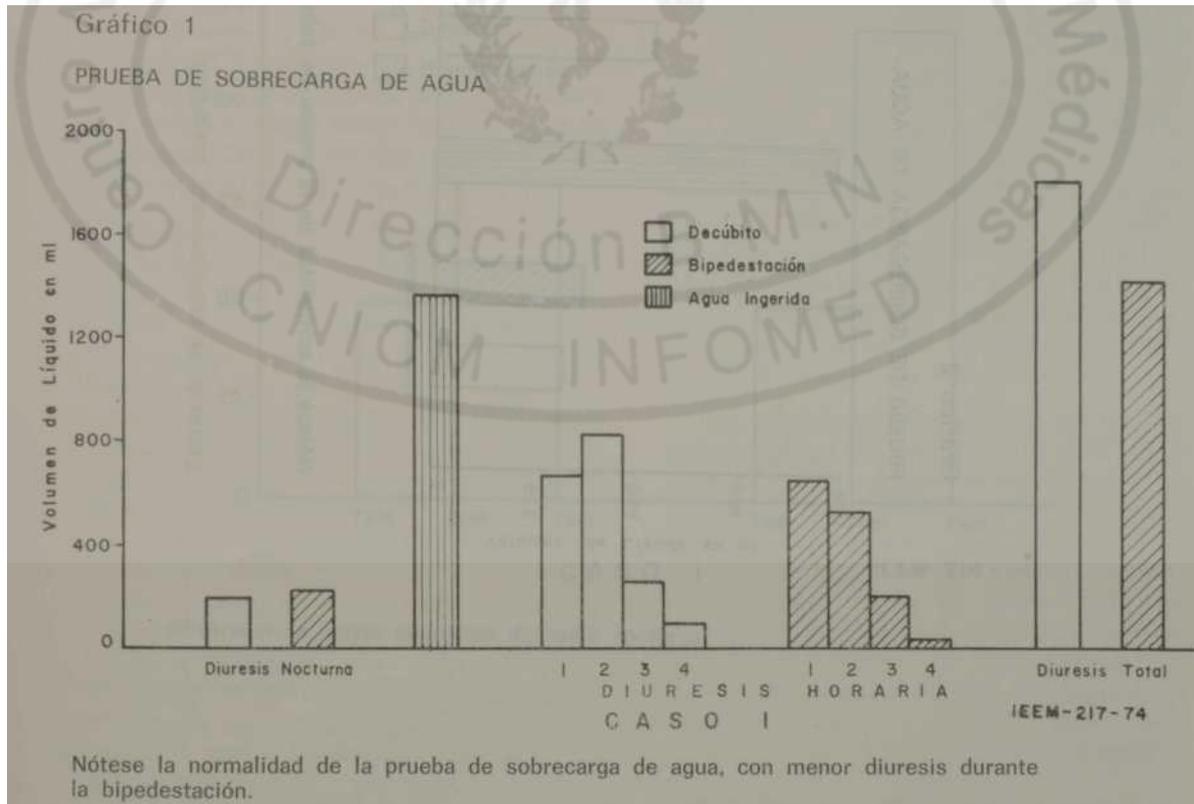
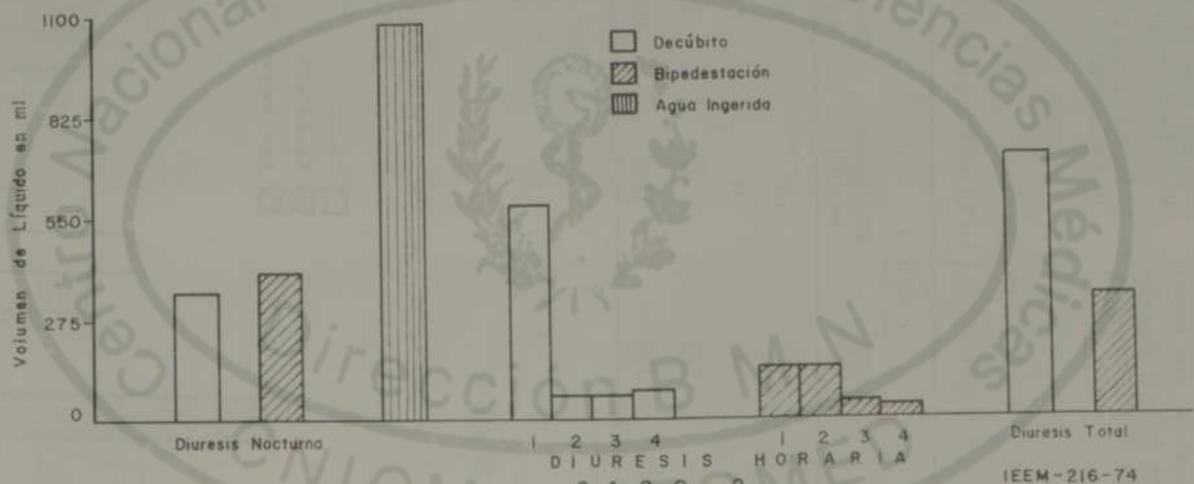


Gráfico 2

PRUEBA DE SOBRECARGA DE AGUA



Nótese la normalidad de la prueba de sobrecarga de agua durante la bipedestación.

ció de pie, también fue normal, aunque eliminó 400 cc menos. La segunda paciente tuvo sobrecarga de agua normal acostada, pero en posición erecta eliminó menos del 70% del líquido ingerido y ninguna de las diuresis horarias fue mayor que las nocturnas; es decir, resultó totalmente alterada (gráficos 1 y 2).

En la paciente 2 el ortostatismo produjo una franca disminución de la diuresis de sodio, mientras que en la primera hubo mayor excreción nocturna de sodio cuando se mantuvo de pie de 7 am a 7 pm, aunque esto no fue muy evidente (gráficos 3 y 4). El peso corporal tomado a las 7 pm en relación al de las 7 am, fue 2 kg mayor en ambas pacientes cuando permanecieron de pie las primeras 12 horas de la prueba y sólo 0,5 kg cuando permanecieron acostadas las 24 horas.

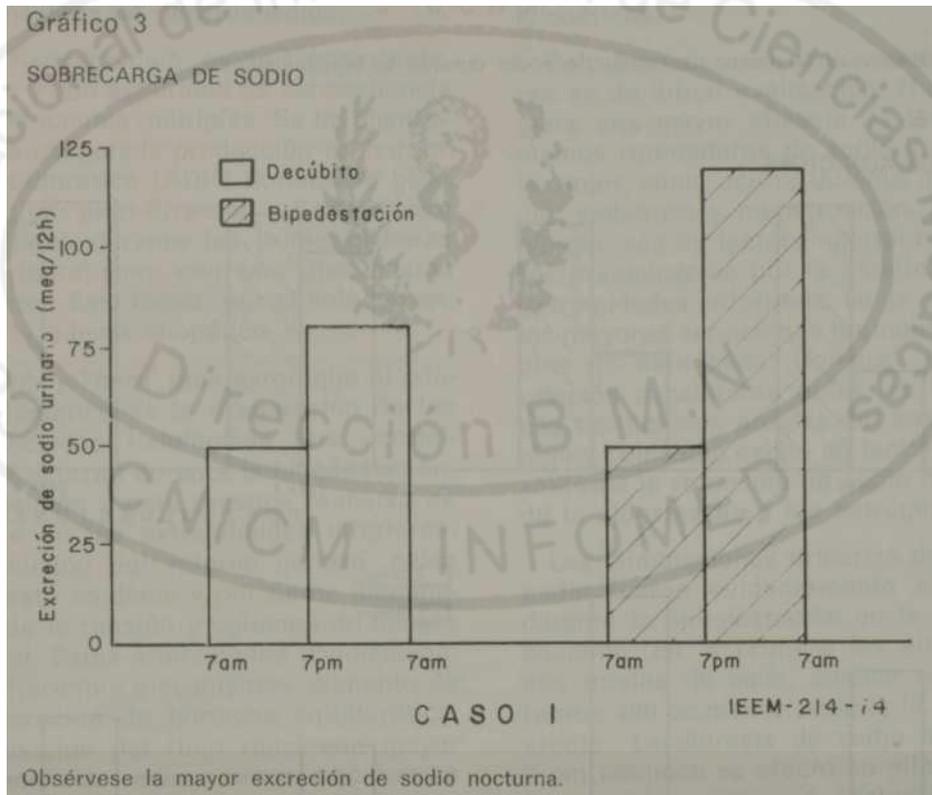
El aldactone, aunque no provocó modificaciones en

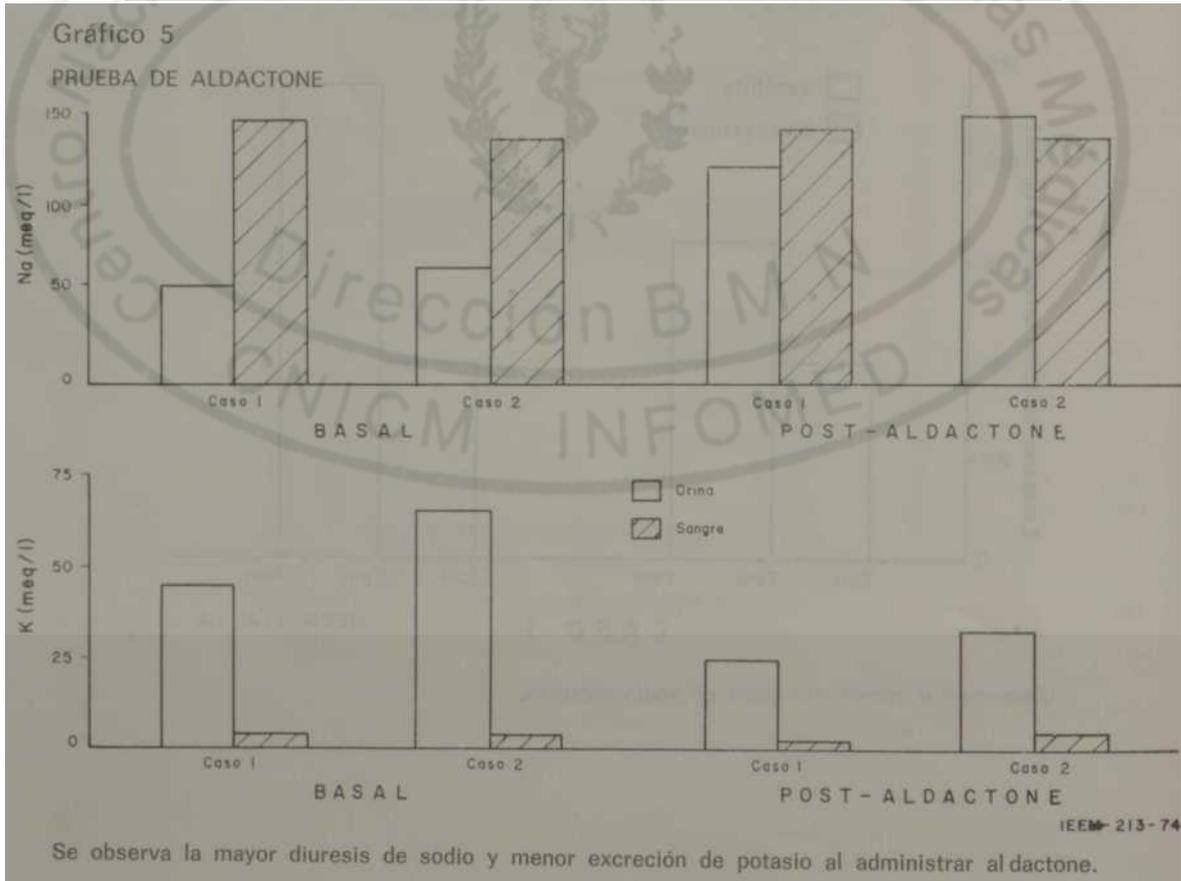
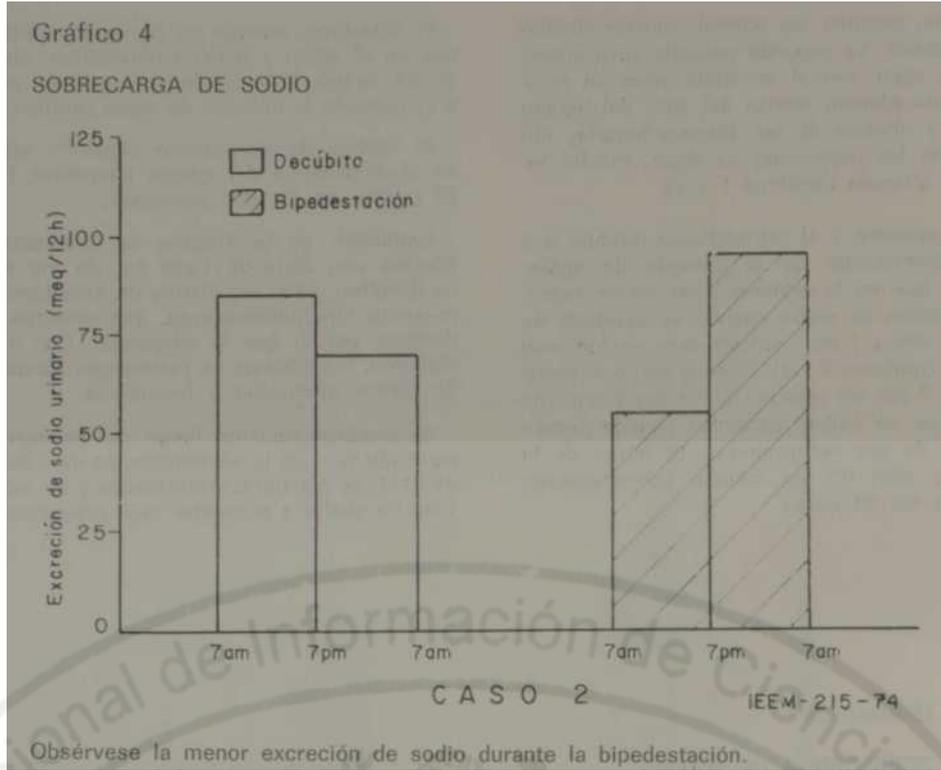
el sodio y potasio plasmático, disminuyó en ambas la excreción urinaria de potasio e incrementó la diuresis de sodio (gráfico 5).

El "índice de diagnóstico clínico", utilizado en el diagnóstico del edema idiopático, fue de 23 puntos en las dos pacientes.

Evolución: en la primera se eliminaron los edemas con dieta de 1 200 cal, 25 mg diarios de diabefén y 200 mg diarios de aldactone, pero presentó hiperpolimenorrea, que atribuyó al aldactone. por lo que lo suspendió. Con dieta y diabefén, los edemas se mantienen, aunque son de menor intensidad y frecuencia.

La segunda paciente luego de conseguido el eutiroidismo, con la administración de 3 000 rads de I-131, se mantiene asintomática y sin edemas, y no ha vuelto a presentar rash urticariano.





## COMENTARIOS

La normalidad funcional cardíaca, hepática y renal, así como la normalidad de las proteínas plasmáticas y del estado nutricional en un paciente edematoso, plantea la posibilidad de edema idiopático; en especial cuando se trata de una mujer. Este edema se limita a las extremidades inferiores y se agrava con la posición erecta. La entidad es, por lo general, benigna y sin trascendencias para la vida del paciente,<sup>5</sup> aunque *Clarkson* y *colaboradores*<sup>6</sup> han descrito el caso de un paciente con *shock* y desenlace fatal.

El edema idiopático no es un diagnóstico definitivo y sólo puede plantearse por exclusión, una vez descartadas las causas más frecuentes de edemas. Planteada su posibilidad, es obligatorio la búsqueda de enfermedades, que con escasa expresividad clínica pueden ser responsables de su producción.<sup>7</sup>

La fisiopatología es desconcertante, oscura y con seguridad es consecuencia de alteraciones múltiples. Se ha planteado una exagerada producción de hormona antidiurética (ADH) durante la bipedestación; pero *Streeten* y *Speller*<sup>8</sup> sólo la hallaron durante las primeras horas del ortostatismo, con una disminución posterior. Esta causa, por sí sola, no explica el edema idiopático.

*Lauler* y *Thorn*<sup>7</sup> plantearon que el edema idiopático es la exageración de las adaptaciones fisiológicas que normalmente ocurren durante la bipedestación. La posición erecta provoca remanso de sangre en las extremidades inferiores, disminución del retorno venoso, caída del gasto cardíaco y por tanto, disminución de la tensión y volumen de sangre arterial. Estas alteraciones condicionan, por diferentes mecanismos, aumento de la secreción de hormona antidiurética, disminución del flujo renal con mayor liberación de renina, mecanismo que se halla reforzado por una mayor liberación de catecolaminas, y determinan un aumento de la secreción de aldosterona. Por otra parte, la disminución del flujo sanguíneo hepático, disminuye la degradación de aldosterona y ADH, lo que favorece la retención de sodio y agua.

Si bien un aumento en la secreción de aldosterona, explicaría la retención de sodio y agua, el conocido efecto de escape a la acción de los mineralocorticoides<sup>9</sup> evitaría la presentación de edemas, por lo que algunos autores plantean un fenómeno de escape demorado, ineficaz, o ambas situaciones en estos casos.<sup>10</sup>

Se ha señalado<sup>11</sup> que una hiporreactividad vascular o alteraciones neurovegetativas con mayor vasodilatación venosa periférica, podría desencadenar el mecanismo. *Sims*<sup>12</sup> cree que el trastorno primario es un daño capilar, con mayor transudado proteico intersticial, hioovolemia e hiperaldosteronismo secundario; agravado todo por una menor capacidad de drenaje por los vasos linfáticos demostrado en los pacientes con edemas idiopáticos.<sup>171</sup>

Su presencia casi exclusiva en mujeres es de difícil explicación. *Thorn*<sup>13</sup> sugiere una mayor eficacia de los mecanismos retenedores de sodio y agua en la mujer, como ocurre durante la lactancia, embarazo y menstruación. Es posible que sea un factor importante, la mayor preocupación por la estética de las extremidades inferiores en la mujer, o las mayores variaciones hormonales propias de este sexo. *Delkers*<sup>14</sup> no halló relación consistente entre las variaciones hormonales propias del sexo femenino y opina que existe un factor responsable de la retención de sodio diferente de la aldosterona y los estrógenos.

Las eliminaciones urinarias de agua y sodio fueron evidentemente afectadas durante la bipedestación en la segunda paciente. En la primera las eliminaciones totales de agua, aunque normales, fueron 400 cc menor durante la posición erecta. La diuresis de sodio hasta las 7 pm tampoco se afectó en ella durante la posición erecta; no obstante, el aumento de 2 kg de peso y la mayor diuresis de sodio esa noche, sugiere una retención de sodio durante la bipedestación.

La respuesta al aldactone en nuestras pacientes permite plantear un mayor efecto de la aldosterona. El hiperaldosteronismo ha sido informado con frecuencia en estos pacientes,<sup>11</sup> por lo que se ha opinado acerca de una mayor sensibilidad al efecto de la hormona, a la presencia de otros factores retenedores de sodio distintos a la aldosterona, en aquéllos que tienen aldosterona normal.<sup>17</sup>

La eliminación urinaria de potasio, en nuestras pacientes, es compatible con la observada en el hiperaldosteronismo primario;<sup>1\*</sup> <sup>211</sup> no obstante, la normalidad de los ionogramas, ausencia de hipertensión, así como la evolución posterior, alejan esta posibilidad.

En la primera paciente se constató, tras reiterados estudios, la existencia de una diabetes mellitus. S/m, <sup>12</sup> en 11 pacientes con edemas idiopáticos, halló PTG alterada en 7 e hipoglicemia reactiva en 1 y señaló, además, que en un grupo de 21 pacientes de *Hawni*, 17 tenían hipoglicemia reactiva, llamándole la atención la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y la preferencia por los alimentos dulces en estos pacientes. *Shaw y colaboradores*' también informan una mayor incidencia de alteraciones capilares y del metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con edemas idiopáticos.

En la segunda paciente, a pesar de una fuerte carga familiar, no pudo demostrarse la presencia

de diabetes mellitus.

*Ingbar y Woeber*<sup>2</sup> han informado edemas en miembros inferiores en el 35% de los hipertiroideos; aunque *Guinet y colaboradores*<sup>2:1</sup> lo consideran menos frecuente. El mecanismo que provoca edema idiopático en el hipertiroidismo no se conoce con exactitud. Algunos autores' han planteado que podría tratarse de una infiltración específica, consecuencia de alteraciones en el metabolismo de los mucopolisacáridos. Tal vez desempeñan una función de peso las alteraciones neurovegetativas o de la permeabilidad capilar, secundarios a un déficit vitamínico. La asociación de edema, urticaria e hipertiroidismo, tal vez no sea un hecho casual. *Sattler*<sup>21</sup> ha señalado la asociación de *rash* urticariano e hipertiroidismo y se ha observado un aumento en la producción de histamina en algunos pacientes con edema idiopático. <sup>1:1</sup> Es posible que en nuestro caso, una alteración en el metabolismo de la histamina o una mayor sensibilidad a ésta, condicionada por el hipertiroidismo, explique el *rash* urticariano y el edema, por un aumento de la permeabilidad capilar, transudación de proteínas al intersticio, hipovolemia e hiperaldosteronismo secundario. La desaparición de ambos síntomas, una vez logrado el eutiroidismo, nos permite inferir que el hipertiroidismo condicionaba ambos trastornos, por los mecanismos antes señalados.

#### SUMMARY

Hung Llamos, S. et al. *Idiopathic edema*. Rev Cub Med 17: 1, 1978.

Idiopathic edema is not a rare entity and frequently puzzling because the routine tests indicated for these cases give normal or negative results. It is generally restrained to lower extremities and almost exclusive of the female sex, becoming characteristically worse with the patient in an upright position. The developing mechanism is obscure and not thoroughly known, having been advocated among other causes: increased secretion of ADH and aldosterone, peripheral vasomotor disorders, and increased vascular permeability. We believe that none of them per se could provide an explanation for the idiopathic edema. In diabetes mellitus, the primary cause could be an increased capillary permeability resulting from diabetic microangiopathy. In hyperthyroidism, the developing mechanism is much less known. Neurovegetative alterations or in capillary permeability secondary to metabolic alterations of mucopolysaccharides and/or vitamins are likely to play an active role. In our patient the association with hyperthyroidism, idiopathic edema, and urticarial rash let us to believe in metabolic alterations of histamine or increased capillary sensitivity to histamine conditioned by the presence of hyperthyroidism.

#### RESUME

Hung Llamos, S. et al. *Oedème idiopathique*. Rev Cub Med 17: 1, 1978.

Les auteurs exposent que l'oedème idiopathique est une entité assez fréquente et souvent déconcertante, par la normalité des épreuves indiquées habituellement aux patients présentant des oedèmes; il est couramment limité aux extrémités inférieures et il est presque exclusif du sexe

fémnin. Particuliérement il devient plus grave pendant la position debout. Son mécanisme de production n'est pas encore déterminé, mais on suppose qu'il pourrait s'agir de: augmentaron de la production d'ADH, aldostérone, troubles vasomoteurs périphériques, augmentation de la perméabilité vasculaire, etc., bien que l'on pense qu'aucune d'elles per se explique l'oedème idiopathique. On signale que dans le diabetes mellitus le fait primaire pourrait être l'augmentation de la perméabilité capillaire comme conséquence de la microangiopathie diabétique. Dans l'hyperthyroïdie le mécanisme de production est beaucoup moins connu. Il est possible qu'il y ait des altérations neurovégétatives, ou de la perméabilité capillaire secondaire à des altérations du métabolisme des mucopolysaccharides, des vitamines, ou de tous les deux. Dans les cas qui ont été analysés, l'association d'hyperthyroïdie, oedème idiopathique et rash urticarien nous fait penser à des altérations du métabolisme de l'histamine ou à une augmentation de la sensibilité capillaire à celle-ci, conditionnée par l'hyperthyroïdie.

^KasuBaeTCH, aTO H,nMonaTLiaecKMii otgk aBJiaeTca Hepejuco BCTpeaa- eMHM 3aóojieBaHMeM a c aacTUMB paccTpoiicTbama; no HopMajiBHOcm- oÓuhhhx npoó, b3htux y nanaeaTOB c ajier/ia; pe,UKO BC'peaaeTCH - 3TO 3aóojieBaHMe b hkhkhmx KoaeaaocTax, *na* a to, tojibko y nausea tob ack jjoatejibho aeacKoro nojia. XapaKTeoHo yxy.nmaeTca npa apa mom aojioseaaa. fipaaaaa 3adojieBaaaa anaonáTaaecKOii a^eMOH Bcé - eme ae ycTaaobJieaa, ho .nywaeTca, mto sto 3adojieBaaaa MoseT d^Tt jieaaawio c noMomBio: yBejiaHeaaa npo^yKTaADH , a;n,.nocTepoaa, nepa (T'epnMaux Ba30MOT0paux paccTpoi-icTB, aoBumeHaa cocy.nacToii npoaa- úaeMOCTH, cpe.ua .npyrn npHaaa , xoth caaTaeTca, aTO aa *OMA* H3 aax c-aMa no cede od^acaaeT a.n.HonaTaaecKaH OTÉK. yvcasuBaeTca, - mto npa caxapaOM .iyiadeTe nepBaaauM n,eicTBaeM Morjio-du CTaTB — yBejiaaeaae Kanajipaoii apOHauaeMOcra i<a;-: pe3yjbTaTa jraaoeTaaec- Koií MiiitpoaarMonaTHM. npaaaaa B03aaKa0Beaaa cBepxpasBaToii meTO- bk^hoE -:e^e3H asBecTaa a xoro j;jeamie. Bo3mo:xho, mto 3jiec b i'Jihh bt aepüKOBeTaTATUBHHe aapyieaj-n mjui BTopaaa:: jcanaji ipaoi. npoHM uaeMocTii npa aapyieai-;j;h:i i. eTaOojiiiSMA rayKono.úicaxapimoB, Jiado *le* o^anx a .npyax. d cJiyaafix, KOTOpue üijih npoaaaJia3apoBaaH, acco LtfiauHH ran epTapoa.ua swa, aijaonaTaaecKoro OTÉKa a ypTWKapaOM cuna od.\*i3UBaeT aac adm3aiyMaTbca naji MeTad0Jia3M0.i racTawiaaa aana jiapHOii MyBCTBBTe.úBEocTH aa i'HCTaMaa, KaK pe3yjbTaT, BusE.aHHuñ- ranepTHpoH.jrasMOM.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Streeten, D. H. P.; Conn, J. W.* Studies on the pathogenesis of idiopathic edema. *J Lab Clin Med* 54: 949, 1959
2. *Shaw, fí. A. et al.* The rationale for treatment of idiopathic edema. *Am J Card* 21: 116, 1968.
2. *Friedman, I. H.* Edema as presenting symptom of hyperthyroidism. *New Y J Med* 65: 1798, 1965.
3. *Goldsmith, R. S. et al* Prominent peripheral edema associated with primary aldosteronism due to an adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 20: 1168, 1960.
- 5 *Me Kendry. J B. R.: Maclaren, M. C.* Idiopathic intermittent edema of women. Preliminary report. Annual Meeting Roy. Coll. Physicians and Surgeons. Cañada, 1967.
1. *Clarkson, B. et al.* Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 29: 193, 1960.
2. *Lauler, D. P.; Thorn, G. W.* Edema idiopático. En: *Endocrinología Clínica* II. Ed. E. B. Astwood, 1ra. ed. pág. 701. Ediciones Toray. S.A.. Barcelona, 1970.
3. *Streeten, D. H. P.; Speller, P. J.* The role of aldosterone and vasopressin in the postural changes in renal excretion in normal subjects and patients with idiopathic edema. *Metabolism* 15: 53. 1966.
4. *Knox, F. G.* Modern Medical Physiology. Role of the proximal tubule in the regulation of urinary sodium excretion. *Mayo Clin Proc* 48: 565, 1973.
5. *GUI, J. R. et al.* Evidence for a role for the autonomic nervous system in experimentally-produced edema. *Clin Res* 13: 305, 1965.
6. *Lagrue, G. et al.* Le Syndrome de'Oedeme eyelique idiopathique (Editorial). *Press Med* 77: 1799, 1969.
7. *Sims, E. A. H. et al.* The relation of capillary angiopathy and diabetes mellitus to idiopathic edema. *Ann Intern Med* 63: 972, 1965.
8. *Clift, G. W. et al.* Studies on the pathogenesis of idiopathic edema. *Clin Res* 13: 235. 1965.
9. *Thorn, G. W.* Approach to the patient with "idiopathic edema" or "Periodic swelling". *JAMA* 206: 333, 1968.

10. *Delkers, W. et al.* Relationships between weight changes and renin, Aldosterone, es-trogens and progesterone in cyclical edema. *Acta Endocr 72: (Suppl. 173): 169, 1973.*
11. *Veyrat, R. et al.* Study of renin in cases of idiopathic edema with secondary hyperaldosteronism. *Year Book Endocr p. 274, 1964.*
12. *Conn, J. W. et al.* Normal and altered function of the renin angiotensin-aldosterone system in Man. Applications in clinical and research medicine. *Ann Intern Med 63: 266. 1965.*
13. *Kaplan, N. M.* Aldosteronismo Primario. En: *Endocrinología Clínica II.* Ed. E. B. Astwood, 1ra. ed. pág. 439. Ediciones Toray, S. A., Barcelona, 1970.
14. *Ross, E. J. et al.* A case of masive edema in association with an aldosterone-secreting adrenocortical adenoma. *Am J Med 25: 278, 1958.*
15. *Biglieri, E. G.* Hyperdesoxycorticosteronism with hypokalemic alkalosis and edema. *J Clin Invest 42: 917, 1963.*
16. *Shaw, R. A. et al.* The rationale for treatment of idiopathic Edema. *Am J Card 21: 115, 1968.*
17. *Ingbar, S. H.; Woeber, K. A.* Tiroides. En: *Tratado de Endocrinología,* Ed. R. H. Williams, 3ra. ed. pág. 204. Salvat Editores, S A., Barcelona, 1970.
18. *Guinet, P. et al.* Les Oedemes. Manifestaron inaugúrale fréquente. Complication Exceptionelle de l'hyperthyroïdie (a propos de 21 observations). *Rev Lyon Med 16: 323, 1967.*
19. *Sattler, H.* Basedow's disease, by H. Sattler. Ed. by Gruñe and Stratton, Inc., New York, p. 238, 1952.

