

VALORACIÓN DEL TIOURACILO Y SUS DERIVADOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO *

Dres. E. B. del CASTILLO y A. J. BENGOLEA

HAN transcurrido algunos años desde que los MAC KENZIES y MC. COLLUM comunicaron por primera vez, en 1941, que las sulfonamidas poseen acción bociígena. En publicaciones posteriores estos autores pudieron demostrar que la sufaguanidina y la tiourea producen hiperplasia de la glándula tiroidea y disminución del consumo de oxígeno básico.

Poco tiempo después, en 1943, ASTWOOD y sus colaboradores confirmaron esos hallazgos utilizando estas drogas como agentes terapéuticos en el hipertiroidismo humano. Corresponde, pues, a esos autores el mérito de haber introducido estos agentes terapéuticos y de haber demostrado luego la posibilidad de lograr la curación de esta enfermedad utilizando la quimioterapia para inhibir la producción de una hormona y dejar sentado un nuevo principio terapéutico. En otros términos, se intentaba con los tiouracilos disminuir e impedir la producción de la hormona tiroidea.

Estos primeros trabajos despertaron el interés de los investigadores y abrieron un amplio campo para estudiar muchos aspectos relacionados no sólo con las enfermedades de la glándula tiroidea, sino también con la histología, el funcionamiento, la patología y la clínica.

Estas drogas «antitiroideas» se distribuyeron entre varias clínicas del mundo para que de su estudio y su valorización se pudieran deducir luego los resultados terapéuticos.

A todo ello nos hemos referido ya en publicaciones anteriores. Los muchos trabajos sobre el tema que han aparecido hasta hoy en casi todos los idiomas son, naturalmente, de valor muy diferente: desde los que estudian cien o más casos con método y sagacidad, hasta los que con casuísticas exiguas y apresuradas pretenden introducir el desorden y destruir la autoridad de los investigadores de más elevada jerarquía.

La experiencia que nosotros y nuestros colaboradores hemos recogido en varios años de labor nos permite dar a conocer el resultado obtenido desde que comenzamos a emplear, en 1944, esos agentes terapéuticos en el tratamiento del hipertiroidismo. Y si a esa experiencia personal de más de trescientos casos se suman los conocimientos adquiridos al considerar los resultados logrados en las más afamadas clínicas de los Estados Unidos, no dudamos que la lectura de este trabajo será útil para quienes ejercen con sano juicio esta especialidad y habrá de aleccionar a los principiantes y atemperar el espíritu de los escépticos.

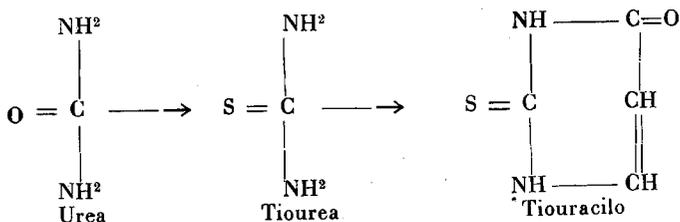
Recordaremos que en nuestra práctica hemos utilizado la mayor parte de las drogas antitiroideas. Al principio hemos empleado la tiourea, que pronto abandonamos por el tiouracilo y luego por el metil-tiouracilo (1). En la actualidad utilizamos indistintamente el propil-tiouracilo y el metil-tiouracilo. Con

(1) Hemos utilizado el Danantil, a cuya casa productora agradecemos su generosidad.

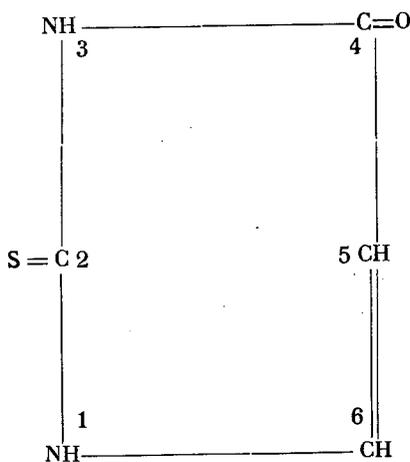
respecto al empleo del amino-tiazol, nuestra experiencia es escasa y no del todo alentadora. La razón de esos sucesivos reemplazos ha sido la menor toxicidad y eficacia de las drogas.

Reseña química

Si en la fórmula de la urea se substituye el O₂ por azufre, obtenemos la tiourea y, si en esta nueva fórmula substituímos un H de cada grupo por un radical uracilo, pasamos al tiouracilo:



La fórmula estructural del núcleo y la numeración habitual de sus átomos es la siguiente:

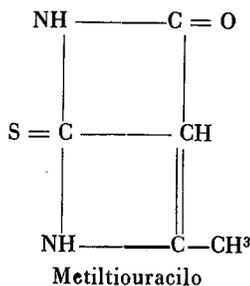


Fórmula estructural del tiouracilo; numeración de sus átomos

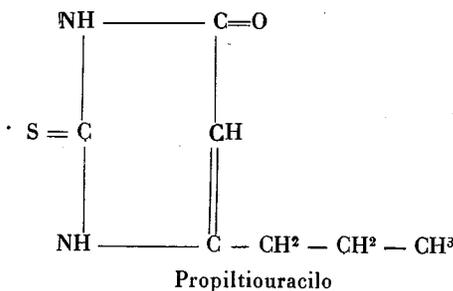
ASTWOOD pudo probar en 1943 que la acción antitiroidea de la droga se debe a la ligadura del azufre al carbono en la posición 2; del mismo modo, si eliminamos el oxígeno ligado al carbono en la posición 4, la droga pierde su actividad. Si se satura el doble enlace entre los carbonos en posición 5 y 6, se reduce su capacidad antitiroidea en un 92 %.

Se conseguirá aumentar la potencia del tiouracilo substituyendo los átomos de carbono 5 y 6. No se logrará aumento si estas substituciones se efectúan en las posiciones 1 y 3, es decir en las que corresponden al nitrógeno.

Cuando en la posición 6 se substituye el hidrógeno por un radical metilo pasamos al 6 metil-tiouracilo:



Del mismo modo pasamos al propil-tiouracilo:



Como se advertirá, con las sustituciones en las posiciones 5 y 6 se pueden obtener los derivados metilo, etilo, isopropilo, butilo, etc. No nos detendremos ya en ello.

Mecanismo de la acción antitiroidea

Después de muchos trabajos experimentales, que no mencionaremos aquí (del Castillo, 1946-47), y tras la observación y el estudio de centenares de casos clínicos, se ha llegado a la conclusión de que las drogas antitiroideas tienen una acción específica sobre esta glándula: inhiben la formación de la hormona tiroidea. Las perturbaciones hipertiroideas se van esfumando en forma progresiva, el metabolismo básico desciende, el contenido del yodo sanguíneo y de la glándula tiroidea disminuyen acercándose a la normalidad, la cifra del colesterol sanguíneo llega a niveles normales, aún superiores a ellos y las perturbaciones del metabolismo de la creatina, del calcio y del nitrógeno se normalizan.

Al principio se creyó que estas drogas impedían la absorción del yodo por la glándula tiroidea, pero las observaciones clínicas, y particularmente las de BARTELS (1948), han demostrado que si se administran estas drogas y juntamente con ellas yodo, se comprueban cambios del tipo de la involución en la tiroides. En los casos observados el dosaje del yodo de la glándula era mayor que el de los pacientes que recibían solamente sustancias antitiroideas. Si se dosan en ratas (Mc GINTY y SHAP, 1946) el contenido de yodo de la tiroides, se comprueba que cuando éstas han recibido primero solución de lugol y luego sustancias antitiroideas, se halla yodo solamente en forma inorgánica.

Estos hechos demuestran que la acción de la droga consiste en impedir la síntesis del yodo orgánico del inorgánico, es decir, en impedir la incorporación del yodo inorgánico exógeno a la molécula proteica vinculada al yodo orgánico. En experimentos con yodo radio-activo, STANLEY y ASTWOOD comprobaron en 1948 que el yodo iónico se absorbía administrando drogas antitiroi-

deas y que éstas inhibían completamente la síntesis ulterior de la hormona tiroidea. En 1947, DE ROBERTIS consiguió demostrar en importantísimos trabajos, que la glándula tiroidea tiene un mecanismo enzimático que transforma el yodo iónico en molecular y, por lo tanto, puede «yodizar» el sistema proteolítico en presencia de yoduros. Cuando se administran antitiroideos, éstos compiten directamente en el sistema enzimático de las peroxidasa perturbando la síntesis de la fracción del yodo orgánico con el yodo inorgánico de los yoduros. Debe recordarse que en la tiroides normal la cantidad de yodo orgánico es muchas veces mayor que la del yodo inorgánico. En el enfermo hipertiroideo, esta relación se altera, el yodo orgánico disminuye y el yodo inorgánico aumenta. Si se suministran antitiroideos, propil-tiouracilo, por ejemplo, estas últimas modificaciones se acentúan porque no se incorpora más yodo iónico a la molécula proteica. En una palabra, el yodo inorgánico es absorbido por la tiroides, pero no metabolizado, es decir, utilizado. Si se suministran antitiroideos y después solución de Lugol, como la síntesis de la hormona tiroidea está inhibida, aumenta el yodo inorgánico y la proporción de yodo orgánico o proteico permanece siempre baja. Otro punto que merece destacarse en los antitiroideos, es la llamada por BARTELS (1948) uniformidad de acción.

Este autor afirma que en su experiencia ningún paciente con hipertiroidismo ha dejado de responder a los antitiroideos si se le administra una dosis adecuada y suficiente durante cierto tiempo. Si esta terapéutica no mejora los síntomas del paciente, debe presumirse que el diagnóstico de hipertiroidismo es erróneo y que otra causa suscita los síntomas. En efecto, afirman algunas publicaciones, y nuestra experiencia lo confirma (MC CULLAGH, HILLES y SCHNEIDER en 1947, BARTELS en 1948, BARFRED en 1947), que en los acromegálicos no se consigue el descenso del metabolismo. Si el enfermo acromegálico es además un hipertiroideo, estas drogas no hacen excepción: el metabolismo baja, pero puede persistir una elevación residual que se atribuye a la perturbación anterohipofisaria y sobre la cual la droga no puede ejercer ninguna influencia. Respecto a la uniformidad de acción, no podemos ser tan categóricos como BARTELS. En la publicación que hicimos con GALLI MANINI, FINOCHIETTO, LUCHETTI y STAFFIERI (1946), citamos el caso de una paciente, proveniente de Mendoza, que sufría de bocio endémico con hipertiroidismo. Fue tratada durante casi 5 meses con 1 g. de tiouracilo y el M. B., entre otras cosas, se mantuvo alrededor de más del 50 %; esta paciente fue previamente tratada con yodo y padecía además de hepatitis. El Dr. HÉCTOR J. PERINETTI (1948) ha observado varios casos de intolerancia y tiouracilo-resistencia en pacientes de Mendoza, zona de bocio endémico; asimismo BARR (1948) menciona que uno de sus casos tratado con propiltiouracilo durante 5 meses no respondió al tratamiento.

Sea como fuere, éstas son excepciones. Creemos que es fundamental saber que no debe actuarse con precipitación ni se pueden fijar plazos para establecer qué tiempo durará el tratamiento de un hipertiroideo con la quimioterapia.

D o s i s

Al principio se administraron dosis de 1 g. de tiouracilo diario y después, de acuerdo con MEANS (1943), se redujeron a 0,60 divididos en 3 dosis de 0,20 durante las comidas; como dosis de mantenimiento se aconseja entre 0,20, 0,10 y aun 0,05 (del CASTILLO, 1947). El tratamiento de propiltiouracilo se empieza administrando dosis diarias de 200 a 300 mg. y manteniendo estas dosis hasta la normalización del paciente. En ese momento, es preciso establecer la dosis de sostén, que es variable, pues puede decirse que cada paciente

tiene la suya propia: en general, se reduce a la mitad de la dosis de iniciación. Un hipertiroidismo, por ejemplo, requiere 200 mg. durante mucho tiempo, mientras que a otro 50 ó 25 mg. le son convenientes. Deberá tenerse en cuenta el peligro de llegar al mixedema, cuando se usan dosis excesivas; por lo tanto, el médico se esforzará en determinar, por su experiencia, la dosis mínima eficaz. La dosis empleada de metiltiouracilo ha sido alrededor de 0,40 g. y la dosis de sostén alrededor de 0,20 g. o aún menos (del CASTILLO, CULLEN, JÁUREGUI y de MAJO, 1946).

Peligros de la medicación antitiroidea

Como el tiouracilo y sus derivados pueden aplicarse corrientemente en el tratamiento del hipertiroidismo, creemos necesario dirigir la atención sobre los inconvenientes y riesgos de su empleo. En una publicación anterior (de MAJO, del CASTILLO, OÑATIVIA, DELBUE y TRUCCO, en 1947) ha sido tratado el tema con detención; nos referiremos aquí sólo a lo fundamental. Según HIMSWORTH (1948), deberán distinguirse netamente los efectos producidos por el hiperdosaje, es decir los efectos producidos por excesiva cantidad de medicamento e idiosincrasia que se presenta en pacientes inexplicablemente susceptibles al medicamento. El hiperdosaje puede provocar el mixedema o la insuficiencia tiroidea, que se anuncia particularmente antes que las manifestaciones cutáneas por el aumento del caroteno en la sangre (TRUCCO, 1945) y con dolores musculares, mientras el M. B. se mantiene alrededor de cifras normales y a veces no desciende. Las dosis excesivas pueden asimismo ocasionar aumento de tamaño del bocio. Estas dos complicaciones son fáciles de diagnosticar y para su tratamiento basta suprimir o reducir la dosis del medicamento. MOORE (1948) hizo una encuesta, que comprendió 1000 casos tratados con tiouracilo en diferentes servicios, y encontró que las manifestaciones de intolerancia o idiosincrasia aparecen en un 10 % de los pacientes. Casi nunca se observan manifestaciones tóxicas los primeros días del tratamiento, pues rara vez aparecen en la primera semana; generalmente el período crítico está comprendido entre la cuarta u octava semana. Por consiguiente, después de la sexta semana la vigilancia médica será menos intensa. Fundándonos en nuestra experiencia, designamos con el nombre de *síndrome tóxico precoz* la presencia de angina, fiebre, artralgia y erupciones cutáneas. Este síndrome puede ser más o menos completo y aun suele estar acompañado por otras manifestaciones morbosas. Es necesario suprimir inmediatamente el medicamento por unos días cuando se presenta el síndrome mencionado o alguno de sus síntomas.

Todas estas perturbaciones, que podrían llamarse de hipersensibilidad, son transitorias y benignas; pero se conoce una grave y peligrosa: la agranulocitosis. Es conveniente llamar la atención sobre ella, pues es la causa de la mayoría de los casos de muerte. Esta complicación del tratamiento se observa en un 2 % de los casos tratados con tiouracilo y alrededor de un cuarto de ellos mueren. Su aparición no está condicionada por la dosis diaria o total de la droga.

Deberá recordarse que la vigilancia del cuadro hemático ha de ser más estrecha entre la cuarta y octava semana. No hemos creído útil mantener, en los casos que hemos tratado, las diferencias que sostienen algunos autores entre agranulocitosis y granulocitopenia. Estos conceptos, en la práctica, pueden inducir al médico a error, pues corre el peligro de considerar benigna una granulocitopenia. Frente a la disminución alarmante de los granulocitos y después de establecerse el diagnóstico de agranulocitosis, manifestación tóxica que muchas veces es mortal, deberá suprimirse inmediatamente la droga y antes de que la infección haga estragos se actuará con los antibióticos: la penicilina. En

nuestra experiencia sólo hemos visto un caso de acentuada granulocitopenia en una enferma de 60 años, que felizmente curó (de MAJO y col., 1947). El problema fundamental en la agranulocitosis está en el diagnóstico precoz, supresión del tiouracilo y tratar la infección con penicilina. Si se efectuase una nueva encuesta, probablemente las cifras de muerte por agranulocitosis serían más reducidas. Felizmente, en nuestros 300 casos no hemos visto uno solo. Nunca se repetirá bastante que a la menor manifestación de intolerancia debe suspenderse la droga. Al paciente tratado en forma deambulatoria se le harán advertencias precisas, breves y claras; sobre todo, repetimos, particularmente entre la cuarta y sexta semana después de iniciado el tratamiento. También se observan reacciones tóxicas debidas al metiltiouracilo y propiltiouracilo, pero con mucha menor frecuencia que con el tiouracilo. Hemos visto solamente pequeñas manifestaciones tóxicas, algunas veces «rash» cutáneo, angina, reacciones febriles que pasan en dos o tres días después de suprimida la droga.

Quando se empezó a emplear el propiltiouracilo se creyó que este medicamento no podía provocar la temible agranulocitosis, y en los primeros 100 casos tratados por ASTWOOD y VANDERLAAN (1946) no observaron manifestaciones tóxicas y se creyó que el propiltiouracilo estaba exento de ellas. Pero con el tiempo, y con el mayor número de casos (insistimos para quienes pretenden sentar opinión cuando han tratado sólo 4 ó 5 enfermos), aparecieron las primeras manifestaciones de agranulocitosis provocadas por el propiltiouracilo, aunque en número mucho menor que con el tiouracilo. BARTELS (1948) ha visto en 820 casos tratados con propil 15 manifestaciones reaccionales y 3 agranulocitosis. WELT (1948), en un estudio basado en 225 observaciones, tuvo 70 casos de intolerancia y entre ellos complicaciones graves, pero usando la tiourea y el aminotiazol, dos substancias ya condenadas por su toxicidad. Repetimos: cuando se habla de *antitiroideos*, deberá especificarse que no es lo mismo usar tiourea que propiltiouracilo. De lo que antecede, se deduce que ninguno de los antitiroideos conocidos actualmente está exento de provocar reacciones graves y que la vigilancia médica deberá ser siempre cuidadosa.

Aplicaciones clínicas

Desde el comienzo de su aplicación, dos tendencias se han delineado: a) Como medio para preparar un paciente que en el momento oportuno deberá ser operado; b) como tratamiento único.

a) COMO TERAPÉUTICA PREOPERATORIA

El valor de estas drogas para situar en condiciones óptimas a un enfermo que posteriormente debe ser operado, no puede negarse. Aquí nos referiremos solamente a dos de ellas: al propiltiouracilo y al metiltiouracilo. En algunas publicaciones — que sólo logran confundir — no se especifica con claridad qué antitiroideos fueron utilizados.

Como agentes terapéuticos para preparar un hipertiroideo que luego será intervenido, su gran valor no se discute ya. Nos referimos, desde luego, al empleo por personas que están autorizadas a hacerlo.

El enfermo debe prepararse, no importa durante cuanto tiempo. Aquí es imprescindible recordar que en saber esperar está todo el secreto para entregar al cirujano un paciente en las mejores condiciones.

No es éste el sitio para describir cuáles son las modificaciones que se observan en los síntomas y signos. Sólo diremos, para ser breves, que el paciente debe ser enviado al cirujano *entiroideo*, al que es innecesario explicar qué tarea debe cumplir. Cualquier inadvertencia en la preparación preoperatoria

puede ocasionar, después de la intervención, la aparición de la temible crisis postoperatoria. Nuestros pacientes guardan cama y son examinados en la forma más completa posible; damos preferencia al estudio del cuadro hemático y del funcionamiento hepático. (ROYER, DEL CASTILLO, MONTEJANO y FERNÁNDEZ D., 1941; GOODWIN, 1948).

Cuando el paciente está en condiciones óptimas, es decir, cuando por la administración de propil o metiltiouracilo se ha conseguido que la glándula tiroidea no produzca más hormona que la que el organismo necesita, dos o tres semanas antes se le administrarán diez gotas de solución de Lugol tres veces al día, hasta que se logre en esa forma hacer desaparecer los inconvenientes de las glándulas congestivas y friables. De vez en cuando suele afirmarse que uno de los peores inconvenientes que engendra la administración de los *tiouracilos* es la predisposición a las hemorragias. Cuando este accidente se presenta y suponiendo que el cirujano sepa efectuar una tiroidectomía, podemos afirmar que ese enfermo no ha sido sometido a un tratamiento racional, porque se ha ignorado la administración de las drogas antitiroideas y de la solución Lugol.

Más de treinta años de experiencia en cirugía de la glándula tiroidea nos permiten dar cuenta de las adquisiciones logradas durante ese lapso. Y si bien nuestro propósito no es hacer un estudio detallado de cuestiones relacionadas con la técnica operatoria, deseamos establecer qué es lo que observamos durante el acto quirúrgico. Como casi toda esa cirugía la realizamos con anestesia local, haremos un brevisimo comentario acerca del empleo de la adrenalina en la solución anestésica. Podemos adelantar que la adrenalina favorece y simplifica la técnica, debido a su reconocida acción vasoconstrictora.

No olvidemos las reacciones vasculares que experimentaban los enfermos — aun los que mayor preparación tenían con los antiguos métodos —, inquietantes a veces por la excesiva taquicardia y casi desaparecidas en la actualidad gracias a los *tiouracilos*. En una palabra: los hipertiroideos sometidos a la terapéutica actual preoperatoria, no presentan tales fenómenos de reacción.

La incisión de los planos superficiales no nos ha revelado nunca modificaciones en su estructura anatómica, como la observábamos algunas veces en pacientes irradiados. El aumento del volumen de la red venosa está en íntima relación con el aumento del volumen de la glándula tiroidea. Los grandes bocios nodulares o quísticos que no muestran ninguna alteración del índice metabólico, son precisamente los que presentan venas más dilatadas y desde luego más voluminosas; son a veces verdaderas «varicosidades». Otra de las importantes advertencias hechas por algunos autores con respecto al empleo de los *tiouracilos*, es la que se relaciona con las modificaciones que sufre la glándula tiroidea. Al empleo de los antitiroideos se atribuye el cambio de consistencia y el excesivo aumento de la vascularización. Nosotros admitimos la posibilidad del hecho, pero también nos creemos obligados de dejar constancia que con anterioridad al empleo de los *tiouracilos*, encontrábamos estos mismos inconvenientes: glándulas extremadamente friables, que no resistían a la tracción de las pinzas más apropiadas. Recordaremos que estas mismas acusaciones aplicadas hoy a los *tiouracilos*, se imputaban a los métodos radioterápicos, cuando los cirujanos tenían que enfrentarse con bocios muy adheridos, muy vasculares y friables. Nosotros hemos intervenido enfermos irradiados, sin encontrar los inconvenientes señalados. Pero sin discutir la razón o las sinrazones de estos reparos, diremos que por la asociación de los *tiouracilos* con la lugolterapia en la forma mencionada, los inconvenientes casi no existen. El cirujano de experiencia, que conoce bien la anatomía de la región, que puede individualizar los pedículos vasculares, que sabe utilizar una técnica ordenada y precisa en la ligadura de los mismos, que posee la habilidad suficiente para buscar y exteriorizar los lóbulos, no debe temer a la acción de las drogas terapéuticas, pero

sí debe recelar la incorrecta preparación de los enfermos y de su incapacidad técnica. Tampoco debe ir a manos del cirujano un paciente que haya recibido dosis excesivas por una razón u otra y que presente síntomas de insuficiencia tiroidea. Es éste un enfermo lábil y peligroso, pues es muy sensible a los calmantes; así, por ejemplo, una pequeña dosis de morfina en el postoperatorio puede ocasionar una intensa depresión de los centros respiratorios y disminución de los reflejos, con todas sus graves consecuencias. Cuando se trata de un mixedema por quimioterapia, el cirujano espera una vez más, suprime la droga y, como se trata de insuficiencia reversible, a los pocos días el paciente es quirúrgico, es decir, el estado funcional de su tiroides se ha normalizado.

Tampoco deberá intervenir al hipertiroideo que presenta en el momento de tomarse la decisión quirúrgica manifestaciones de hipersensibilidad, tales como fiebre, angina, «rash» cutáneo, dolor o aumento de tamaño de las glándulas salivares y particularmente si los leucocitos están por debajo de 3.000. No necesitamos mencionar la agranulocitosis, que mata por sí sola. Lo mismo decimos del hígado, si presenta alguna alteración debe colocarse en condiciones normales. En 290 pacientes que han sido tratados quirúrgicamente por nosotros, no hemos tenido un solo caso de crisis postoperatoria.

Hoy podemos asegurar que los enfermos preparados conscientemente presentan una evolución post-operatoria absolutamente normal. Todos aquellos fenómenos que observáramos — aun con el empleo de la lugolterapia — debidos a reacciones post-operatorias han desaparecido. Los enfermos están tranquilos, el pulso apenas excede de 100 por minuto, el síntoma alarmante de la hipertermia como expresión de la crisis post-operatoria no existe. Los casos en que nuestros enfermos han tenido un ascenso térmico es debido más bien a hematomas, a infecciones locales o alguna complicación trivial.

Como medicación post-operatoria sólo utilizamos la solución Lugol, gota a gota, por vía rectal. Todos los adminículos que antes eran imprescindibles como bolsas de hielo, ventiladores, abundancia de litros de suero fisiológico y glucosado, han dejado de existir, al menos para nosotros.

Hemos perdido 4 pacientes, de los cuales 1 es independiente del propil y pertenece al riesgo de toda tiroidectomía; otro caso publicado por TRUCCO, ARGONZ y GAMBIN (198) murió a la semana de haber sido dado de alta y fué internado en el Hospital Nacional de Alienadas; en la autopsia de esa paciente se diagnosticó atrofia amarilla de hígado. En nuestra opinión es el primer caso conocido en la bibliografía. DECOURT (1948) dió a conocer otro caso análogo.

Los otros dos casos perdidos fueron grandes bocios endémicos, lo que hace recordar la experiencia recogida por PERINETTI en Mendoza. Como no fué posible practicarles la autopsia no podemos fundamentar un juicio. Pero ninguno de estos pacientes presentó el cuadro de la crisis post-operatoria.

b) COMO TRATAMIENTO MÉDICO

Aún no se ha uniformado el criterio respecto al empleo de estas drogas como único agente terapéutico. Las estadísticas dan cifras muy variables, que van desde el 20 al 80 % de curaciones; uno de los propugnadores más entusiastas y que mejores cifras presenta es WILLIAMS (1945).

Ha quedado fuera de toda duda que en un paciente tratado con antitiroideos y cuya tiroidea ha sido normalizada, reaparece el hipertiroidismo si se suprime la sustancia antitiroidea. Subsiste entonces el interrogante de cuánto tiempo deberá tomarse el medicamento para que el hipertiroidismo no reaparezca.

En este aspecto nuestra experiencia es aún escasa. Pero ¿qué pacientes deben elegirse para someterlos a un tratamiento médico exclusivo? En términos

generales, puede decirse que deberán ser tratados los niños hipertiroideos, por el temor de extirpar glándulas en momentos que son fundamentales para la economía; los casos de hipertiroidismos residuales o recidivantes; las personas de edad, en las que se corre un gran riesgo operatorio o que vivan en lugares alejados donde la asistencia médica es dificultosa. Nos oponemos al tratamiento médico a la menor sospecha de tumores malignos de la glándula, caso que debe discriminarse con mucha exactitud en el hipertiroidismo secundario, tipo Plummer.

Se presenta el interrogante de un paciente que es tratado durante un año con propil o metil y cuyo tiroides funciona adecuadamente; al suprimir el medicamento y después de un tiempo variable el hipertiroidismo reaparece. ¿Qué procedimiento es aconsejable? La respuesta es simple; fundándonos en nuestras observaciones, aconsejamos emplear el antitiroideo por un año o dos, evitando que el paciente llegue al estado de insuficiencia tiroidea y vigilando la presencia de manifestaciones tóxicas, que posiblemente ya no aparecerán.

Es conveniente recordar aquí el caso del paciente mixedematoso que, para encontrarse normal, deberá toda su vida tomar 1 ó 2 tabletas de polvo de tiroides, ¿por qué no podría hacer lo mismo el hipertiroideo con los antitiroideos?

Esquema de tratamiento por seguir

Con los conceptos anteriores, ante un caso dado, ¿qué conducta debe seguirse?

Acostumbramos a colocar el enfermo en cama, mientras se examina y se efectúan los análisis bioquímicos; en muchas ocasiones no nos atrevemos a hacer el tratamiento deambulatorio en nuestro medio. Una vez que los resultados de los exámenes son satisfactorios, iniciamos el tratamiento con 200 ó 300 mg. de propiltiouracilo ó 0,20 ó 0,40 cg. de metiltiouracilo; siempre que el diagnóstico de hipertiroidismo se haya hecho con toda seguridad. Damos mucha importancia al examen físico de la glándula tiroidea. Efectuamos siempre las radiografías que se necesitan. A la menor sospecha de cáncer, tratamiento quirúrgico y supresión del medicamento. Cuando existe compresión de la tráquea, los antitiroideos son peligrosos, aumentan a veces el tamaño de la tiroidea y pueden dar fenómenos de asfixia grave; es preferible emplear solamente lugol y cirugía, pues esto bocios rara vez son muy tóxicos.

A medida que los días transcurren, el peso corporal aumenta, el temblor desaparece, las fuerzas mejoran, la acción cardíaca se normaliza; asimismo, el metabolismo básico desciende, la creatina y caroteno se aproximan a lo normal. Al llegar al momento crítico, cuarta y octava semana, la vigilancia sobre los síntomas tóxicos deberá ser estrecha. La mayoría de estos síntomas son benignos; bastará suprimir la droga por unos días y, cuando todo esté en orden, se podrá empezar nuevamente. ¡Recordar la agranulocitosis, que conduce a la muerte! Antibióticos en forma precoz, enérgicamente y sin titubear, suprimir el medicamento. Cuando la mejoría es acentuada, el paciente puede levantarse y comer de todo; si el metabolismo basal ha caído a la mitad de las determinaciones iniciales, reducir la dosis del medicamento a la mitad, por ejemplo, 100 mg. de propil ó 0,10 de metil y aún menos; la cifra más adecuada la indica la experiencia.

Cuando el examen clínico y las determinaciones bioquímicas demuestren que el paciente está normalizado y se ha alcanzado el mayor rendimiento del tratamiento, se le administrará, en los casos quirúrgicos, tres semanas antes de la intervención, diez gotas tres veces al día, de solución de Lugol, suprimiendo el antitiroideo y se enviará entonces el paciente al cirujano. Postoperatorio sin antitiroideos.

Pero volviendo al paciente normalizado y que no será intervenido, podríamos decir en el período de sostenimiento de la administración del medicamento, el estado físico del paciente, el metabolismo basal, las cifras de colesterol y de caroteno están dentro de lo normal y el paciente toma 50 mg. de propiltiouracilo. Se continúa con esta dosis 15 ó 20 días, y si aparecen manifestaciones de mixedema, sueño, decaimiento, piel fría seca y aumento de caroteno en la sangre, se reduce la dosis a 25. En cambio, si tomando 50 mg. reaparecen los temblores y se observa pérdida de peso, palpitaciones, etc., se doblará la dosis. En una palabra, el médico debe mantener al paciente dentro de la zona de la normalidad con dosis de 25 ó 50 mg. o con otras por sobre o por debajo de éstas, según el caso lo requiera, evitando la recidiva hipertiroidea o el mixedema, la primera por dosis escasa y el segundo por dosis excesiva.

Después de un año de tratamiento médico diario con dosis de 25 a 50 mg. de propil, 0,05 ó 0,10 de metil, debe seguirse por unos 5 ó 6 meses más con esas dosis, pero día por medio, y al cabo de ese tiempo puede suspenderse el tratamiento. Hemos observado casos después de dos años de supresión del tratamiento y no presentaron síntomas de reaparición del hipertiroidismo.

Si al cabo de algún tiempo de la supresión de medicamento reaparece el hipertiroidismo, debe reanudarse el tratamiento. Si el paciente se cansa, se desalienta, no cumple bien el tratamiento o la tiroidea sigue en paulatino aumento de tamaño, es quirúrgico.

En una publicación nuestra anterior decíamos: «La utilidad de un medicamento nuevo sólo se prueba cuando por su uso, en un gran número de pacientes, se establecen las ventajas que presenta sobre los métodos terapéuticos previamente utilizados». Hemos creído que ha llegado el momento oportuno para hablar de nuestra experiencia, que tiene el valor intrínseco de lo propio y de lo vivido en el contacto diario con los enfermos, y del conjunto de valiosas opiniones y observaciones de un grupo de colaboradores experimentados.

Es evidente que el progreso en cualquier campo de la medicina está en relación directa con la existencia de criterios objetivos y con la disponibilidad de agentes específicos terapéuticos. El desarrollo, en la actualidad, de ambos aspectos en la fisiología y la patología de la glándula tiroidea ha satisfecho muchas de esas aspiraciones. El descubrimiento de los antitiroideos ha permitido iniciar una era de indudable progreso. La conclusión general que se obtiene del análisis de nuestros pacientes nos permite llegar a esa afirmación.

Bibliografía

- ASTWOOD, E. B.: «Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thyouracil. J.A.M.A. 1943, 122, 78.
- ASTWOOD, E. B., SULLIVAN, J., BISSELL A., and TYSLOWITZ, R.: «Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat». *Endocrinol.* 1943, 32, 210.
- ASTWOOD, E. B. and VANDERLAAN, W. P.: «Treatment of hyperthyroidism with propylthiouracil». *Ann. Int. Med.* 1946, 25, 813.
- BARFRED A.: «Methylthiouracil in the treatment of thyrotoxicosis». *Am. J. M. Sc.* 1947, 214, 349.
- BARR, D. P.: «Clinical evaluation of thyouracil and the newer related compounds in the treatment of thyroid disease». *Bull. N. York Acad. Med.* 1948, 24, 287.
- B3x2157, E. C.: «Appraisal of the goitrogens. Results of treatment with thyouracil propylthiouracil and related drugs». *J. Clin. Endocrinol.* 1948, 8, 766.
- DEL CASTILLO, E. B.: «Preparación pre-operatoria del hipertiroidismo por el tiouracilo». *Soc.Arg. Cirujanos.* 1947, 8, 467.
- DEL CASTILLO, E. B., CULLEN, M., JÁUREGUI, G. R. y DE MAJO, S.: «El 4-metiltiouracilo en el tratamiento del hipertiroidismo». *Día Méd.* 1946, 18, 203.
- DEL CASTILLO, E. B., GALLI MAININI, C., FINOCHIETTO, R., LUCHETTI, S. E. y STAFFIERI:

- «El tiouracilo como tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo en 37 pacientes». *Medicina*, 1946, 6, 221.
- DECOURT, G.: «Thyouracil and acute yellow atrophy». *Endocrinology*. 1948, 42, 406.
- DE MAJO, S., DEL CASTILLO, E. B., OÑATIVIA, A., DEL BUE, S. M. DE Y TRUCCO E.: «Efectos tóxicos del tiouracilo en el hipertiroidismo». *La Semana Médica*. 1947, 102, 5.
- DE ROBERTIS, E.: «Proteolytic activity in the physiology, pathology, and therapeutica of the thyroid gland. Van Meter Prize Award Assay. Meeting of the Amer. Assoc. for Study of Goiter». Atlanta, Georgia, april 3-5, 1947.
- GILBERT, S.: «Function tests during thiouracil treatment». *Brit. Med. J.* 1948, 2, 64.
- HIMSWORTH, H. P.: «Thiouracil in treatment of thyrotoxicosis». *Brit. Med. J.* 1948, 2, 61.
- MACKENZIE, J. B., MACKENZIE, C. G. and Mc COLLUM, E. V.: «Effect of sulfonilyguanidina on the thyroid of the rat». *Science*. 1941, 94, 518.
- MC CULLAG, E. P., HIBBS, R. E. and SCHNEIDER, R. W.: «Prophyllthiouracil in the treatment of hyperthyroidism». *Am. J. M. Sc.* 1947, 214, 545.
- MC GINTY, D. A. and SCHARP, E. A.: «Effect of iodine on thyroid iodine distribution and thyroid weight of rats treated with thiouracil and other goitrogens». *J. Clin. Endocrinol.* 1946, 6, 473.
- MEANS, J. H.: «Thyroid and its diseases». 2.^a Ed. 1948. J. B. Lippincot Co.
- MEANS J. H.: «Thyroid and its diseases». 2.^a Ed. 1948. J. B. Lippincot Co.
- MOORE, F. D.: «Toxic manifestation of thiouracil therapy». *J.A.M.A.*, 1946, 130, 315.
- PERINETTI, H.: «Comunicación verbal». 1948.
- ROYER, M., DEL CASTILLO, E. B., MONTEJANO, B. y FERNÁNDEZ DARÍOS, E.: «El funcionamiento hepático en el hipertiroidismo». *Medicina*. 1941, 1, 3.
- STANLEY, M. M. and ASTWOOD, E. B.: «The accumulation of radioactive iodine by the thyroid gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanates on its discharge». *Endocrinol.* 1948, 42, 107.
- TRUCCO, E.: «Carotenos e insuficiencia tiroidea». *Medicina*, 1945, 5, 400.
- TRUCCO, E., ARGONZ, J. y GAMBIN, M.: «Tiouracilo y atrofia aguda del hígado». *Medicina*, 1948, 8, 55.
- WELTI, H.: «Inconvenients et dangers des antithyroidiens de synthese dans le traitement de la malade de Basedow». *Memoires de l'Academie de Chirurgie*. 1948, 74, 504.
- WILLIAMS, R. H. and FRAME, E. G.: «Comparison of antithyroid action of thioureas and allied substances». *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1945, 77, 314.