

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TIOURACILO Y SUS DERIVADOS EN EL PREOPERATORIO  
DEL HIPERTIROIDISMO.-

PADRINO DE TESIS:

Dr. Salomón Zabudovich

Prof. Adjunto de Clínica Médica

Tesis de Doctorado

de:

Moisés Lajmanovich

- Año 1949 -



**AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA**  
**PLATA .-**

**RECTOR**

**Dr. Julio M. Laffitte**

**VICE-RECTOR**

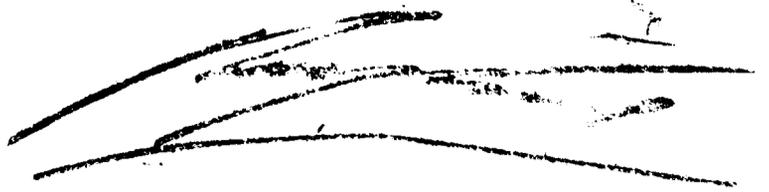
**Ing. Héctor Ceppi**

**SECRETARIO GENERAL**

**José' A. Seoó Villalba**

**PRO-SECRETARIO GENERAL**

**Victoriano F. Luaces**



CONSEJO UNIVERSITARIO

**Dr. Julio M. Laffitte**

" **Alfredo Schaffreth**

" **Roberto Crespi Cherzi**

**Ing. Martín Solari**

**Dr. Julio H. Lyonnet**

" **Hernán D. González**

**Ing. César Ferri**

" **José M. Castiglione**

**Dr. Guido Pacella**

" **Oswaldo A. Eckell**

**Ing. Héctor Ceppi**

" **Arturo M. Guzmán**

**Dr. Roberto H. Marfany**

**Prof. Arturo Cambours Ocampo**

" **Emiliano J. Mac Donagh**

**Cap. de Fragata (r) Guillermo O. Wallbrecher**



**AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**DECANO:**

**Dr. Julio H. Lyonnet**

**VICE DECANO:**

**Dr. Hernán D. González**

**SECRETARIO:**

**Dr. Héctor J. Basso**

**PRO-SECRETARIO:**

**Sr. Rafael G. Rosa**

— — — —



**CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.**

**CONSEJEROS TITULARES**

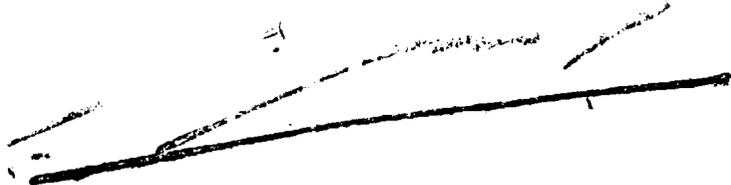
**Prof. Titular Dr. Diego M. Argüello**

- " " " **Inocencio F. Canestri**
- " " " **Roberto Gandolfo Herrera**
- " " " **Hernán D. González**
- " " " **Luis Irigoyen**
- " " " **Rómulo R. Lambre**
- " **Adjunto** " **Victor A. E. Bach**
- " " " **José F. Morano Brandi**
- " " " **Enrique A. Votta**
- " " " **Herminio L. Latti**

**CONSEJEROS SUBSTITUTOS**

**Prof. Titular Dr. Carlos V. Carreño**

- " " " **Fascual R. Cervini**
- " " " **Alberto Cascón**
- " " " **Julio R. Obiglio**
- " " " **Rodolfo Rossi**
- " **Adjunto** " **Victorio Nacif**
- " " " **Ramón Tau**
- " " " **Emilio E. Tolosa**
- " " " **Manuel M. Torres**



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**PROFESORES HONORARIOS**

Dr. Ameghino Arturo

" Rophille Carlos

" Greco Nicolás V.

" Soto Mario L.

**PROFESORES TITULARES**

Dr. Argüello Diego M.- Cl. Oftalmológica

" Baldassarre Enrique C.- F.F. y T. Terapéutica

" Bianchi Andrés E.- Anatomía y F. Patológicas

" Casiro José A.- Patología Quirúrgica

" Canestri Inocencio F.- Medicina Operatoria

" Carratalá Rogelio.- Toxicología

" Carreño Carlos V.- Higiene y M. Social

" Cervini Pascual R.- Pediatría y Puericultura

" Corazzi Eduardo S.- Patología Médica

" Christmann Federico E.- Cl. Quirúrgica

" D'Ovidio Francisco R.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis.

" Errecart Pedro L.- Cl. Otorrinolaringológica

" Fleriani Carlos.- Parasitología

" Gandolfo Herrera Roberto.- Cl. Ginecológica

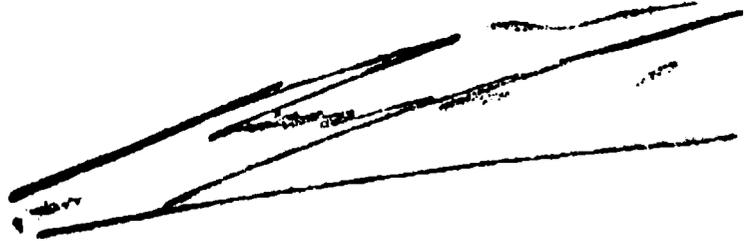


- Dr. Girardi Valentín C.- Ortopedia y Traumatología.-**
- " **González Hernán D.- Cl. de Enf.Infec. y P.T.**
  - " **Gascón Alberto .- Fisiología**
  - " **Irigoyen Luis.- Embriología e H. Normal**
  - " **Lambre Rómulo R.- Anatomía Descriptiva**
  - " **Loudet Osvaldo.- Cl. Psiquiátrica**
  - " **Lyonnet Julio H.- Anatomía Topográfica**
  - " **Maciel Crespo Fidel A.- Semiología y Cl. Pro  
pedútica.-**
  - " **Manse Soto Alberto. E.- Microbiología**
  - " **Martínez Diego J.J.- Patología Médica**
  - " **Massei Egidio S.- Cl. Médica**
  - " **Montenegro Antonio.- Cl. Ginecarológica**
  - " **Monteverde Victorio.- Cl. Obstétrica N.P.**
  - " **Obiglio Julio R.- Medicina Legal**
  - " **Othas Ernesto L.- Cl. Dermatosifilográfica**
  - " **Rivas Carlos I.- Cl. Quirúrgica Ira. Cátedra**
  - " **Rossi Rodolfo.- Clínica Médica**
  - " **Sepich Marceline J.- Cl. Neurológica**
  - " **Steppani Andrés O.M.- Química Biológica**
  - " **Uslenghi José P.- Radiología y Fisioterapia**



### PROFESORES ADJUNTOS

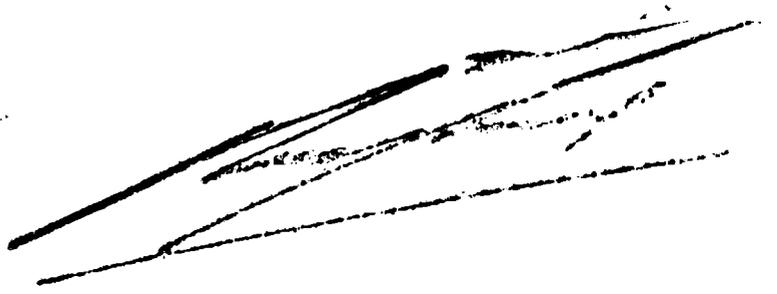
- Dr. Aguilar Giraldo Diego J.- Cl. Pediatría y  
Puericultura.
- " Acevedo Benigno S.- Química Biológica
  - " Andrieu Luciano M.- Cl. Médica
  - " Bach Víctor Eduardo.- Cl. Quirúrgica
  - " Baglietto Luis A.- Medicina Operatoria
  - " Baila Mario Raúl.- Clínica Médica
  - " Bellingi José.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
  - " Bigatti Alberto.- Cl. Dermatosifilográfica
  - " Brianco Flavio J.- Cl. Pediatría y Pueric.
  - " Calzetta Raúl V.- Semiología y Cl. Proped.
  - " Carri Enrique L.- Parasitología
  - " Bartelli Natalio.- Cl. Genitourrológica
  - " Castedo César.- Cl. Neurológica
  - " Castillo Odena Isidre.- Ortopedia y Traumatología.-
  - " Ciafardo Roberto.- Cl. Psiquiátrica
  - " Conti Alcides L.- Cl. Dermatosifilográfica
  - " Correa Bustos Horacio.- Cl. Oftalmológica
  - " Curcio Francisco I.- Cl. Neurológica
  - " Chesotta Néstor A.- Anatomía Descriptiva
  - " Dal Lago Héctor.- Ortopedia y Traumatología
  - " De Lena Rogelio E. A.- Higiene y M. Social
  - " Dragenetti Arturo R.- Higiene y M. Social



- Dr. Dussaut Alejandro.- Medicina Operatoria**
- " **Echave Dionisio.- Química Biológica**
  - " **Fernández Audicio Julio César.- Cl. Ginecológ.**
  - " **Fuertes Federico .- Cl. de Enf. Infeo. y P. T.**
  - " **García Olivera Miguel Angel.- Medicina Legal**
  - " **Garibotte Román C.- Patología Médica**
  - " **Giglio Irma C. de.- Cl. Oftalmológica**
  - " **Girette Rodolfo.- Cl. Genitourológica**
  - " **Gotusso Guillermo O.- Cl. Neurológica**
  - " **Guisa Héctor Lucio.- Cl. Ginecológica**
  - " **Ingratta Ricardo N.- Cl. Obstétrica**
  - " **Lasoano Eduardo Florencio.- Anatomía y F. Pat.**
  - " **Legascio Juan.- Patología Médica**
  - " **Lozano Federico S.- Clínica Médica**
  - " **Manguel Mauricio.- Clínica Médica**
  - " **Marini Luis. C.- Microbiología**
  - " **Martínez Joaquín D.D.- Semiología y Cl. Proped.**
  - " **Matusevich José.- Cl. Otorrinolaringológica**
  - " **Neillij Elías.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis**
  - " **Michellini Raúl T.- Cl. Quirúrgica Cát. IIa.**
  - " **Merano Brandi José Francisco.- Cl. Pediátri-  
ca y Puerio.**
  - " **Moreda Julio H.- Radiología y Fisioterapia**
  - " **Nacif Victorio.- Radiología y Fisioterapia**



- Dr. Naveiro Rodolfo.- Patología Quirúrgica**
- " **Negrete Daniel Hugo.- Pat. y Cl. de la Tuberc.**
  - " **Pereira Roberto F.- Cl. Oftalmológica**
  - " **Prieto Díaz Herberto.- Embriología e H. Normal**
  - " **Penia Raúl Pedro.- Clínica Quirúrgica**
  - " **Prini Abel.- Clínica Otorrinolaringológica**
  - " **Polizza Amleto.- Medicina Operatoria**
  - " **Ruera Juan.- Patología Médica**
  - " **Sánchez Héctor J.- Patología Quirúrgica**
  - " **Taylor Corostiaga Diego J.J.- Cl. Obstétrica**
  - " **Trinca Saúl T.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.**
  - " **Torres Manuel María del C.- Clínica Obstétrica**
  - " **Tropeano Antonio.- Microbiología**
  - " **Tolesa Emilio.- Cl. Otorrinolaringológica**
  - " **Vanni Edmundo O. F.U.- Semiología y Cl. Proped.**
  - " **Vázquez Pedro C.- Patología Médica**
  - " **Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica**
  - " **Tau Ramón.- Semiología y Cl. Propedéutica**
  - " **Zabáudovich Salomón.- Clínica Médica**
  - " **Zatti Herminio L. K.- Cl. de Enf. Infecciosas**
- y P. T.-**



**A mis padres**

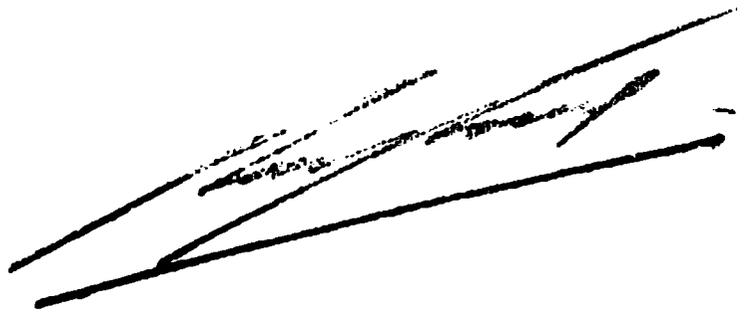
---

**A mi esposa**

---

**A mis hermanos**

---



### Historia:

Ultimamente se ha enriquecido la terapéutica de la Endocrinología con el descubrimiento de las drogas tiroinhibidoras del grupo del tiouracilo.

De los estudios por los cuáles se ha llegado al conocimiento del tiouracilo y sus propiedades, debe destacarse de que las observaciones de Chesney y sus colaboradores, en el año 1918 se demostró que el repollo, administrado como dieta exclusiva a los conejos, era capaz de producir bocio en estos animales. Esta observación fué confirmada y ampliada por Marine, Bauman y Cipra en 1929, Mac Carrison en 1931, Spende en 1934 y posteriormente otros autores, que demostraron que también otros vegetales como el repollito de Bruselas, el Coliflor, etc; tenían propiedades bocígenas. Este fenómeno también se producía por la administración de hojas y semillas de berzas y semillas de Colza, según fue demostrado por Marine y colaboradores en 1929 por Kennedy y Purves en 1941. Con ciertas regiones de la Europa Central, en la que la alimentación con repollo es predominante, se observa bocio endémico según fué comunicado por Suk en 1931. Estas observaciones constituyen el punto de



arranque de conocimiento de las sustancias denomi-  
nadas genéricamente boicígenas, por sus propieda-  
des de aumentar el tamaño de la glándula tiroide,  
pero que debería llamarse con más propiedad por su  
acción fundamentalmente inhibidora de la función  
tiroidea. Basándose en el conocimiento de que los  
vegetales que producían bocio en los animales de  
experimentación contenían cianuros orgánicos.

Marine y sus escuela en 1932, estudiaron la ac-  
ción de varias de éstas sustancias sobre la glándu-  
la tiroidea y comprobaron que producían aumento de  
tamaño. La intensidad de ésta acción variaba según  
la sustancia administrada y de entre ellas, el cianu-  
ro de metilo era la más activa. El tiocianato de  
potasio sustancia usada en el tratamiento de la hi-  
pertensión arterial a sido reconocido como agente  
capaz de producir bocio. Este hecho fué observado  
en la especie humana por Barken, Lindberg, y Waad  
en 1941, Kobaker 1942, Foulger y Rose en 1943, Rag-  
son, Harg y Means en 1943, Potter en 1944 y expe-  
rimentalmente ha sido provocado en animales por  
Astwood en 1943, Tannheimer y Pleacock en 1944 y  
otros autores posteriormente. Durante el curso de  
estudios efectuados sobre el efecto bacteriostático



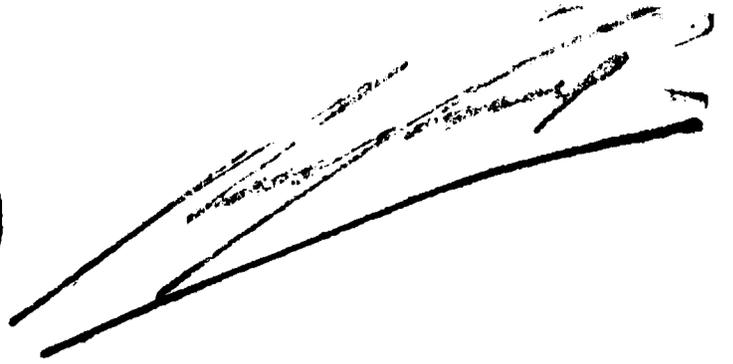
de la sulfagnanidina Mackenzie y Mc Cellum en 1941, observaron que ésta sustancia producía bocio a las ratas a las cuales se le administraba. El mismo efecto, pero con variada intensidad fué observada por Mac Kenzie en 1943 y Astwood en 1943 para otras sulfonamida.-

La administración de feniltiourea a ratas producía bocio, según Richter, Clisbuy, 1942, además de ciertos síntomas tóxicos.

La Allietiourea se demostró bocígena según Kennedy en 1942.-

En base a un estudio sobre las propiedades bocígenas de más de 100 sustancias, Atwood en 1943 concluyó que dos de ellas eran de acción más intensa: el tiouracilo y el ácido tiobarbitúrico. Referente a éstas últimas sustancias el autor, en colaboración con Bissell y Hughes en 1945 se rectificó comunicando que por error había incluido como potenso agente bocígeno, cuando, en realidad, la sustancia utilizada era tiocarbital.

Otra sulfonamida, el Premisol (4,2' - diamino perenyl - 5' - thiazolyl Sulfone) también es inhibidora de la función tiroidea según fué comunicado por Higgins en 1945.



Los inhibidores de la función tiroidea tienen caracteres comunes que los califican y caracteres diferenciales que los distinguen.

Los caracteres comunes son:

- 1) Tienen la propiedad de que cuando se administra a dosis y durante el tiempo adecuado son capaces de provocar profundas alteraciones en la glándula tiroidea, una de las manifestaciones es el bocio.
- 2) Histológicamente en estos bocios predomina la masa celular sobre la masa coloidal.
- 3) Estas sustancias interfieren, inhiben u obstrucionzan la función específica del tejido tiroideo, que es la elaboración de la hormona tiroidea.-
- 4) Dado un determinado bociógeno de su acción depende de la especie, edad, sexo del animal empleado, la duración del tratamiento y la dosis administrada.
- 5) Si la administración de esta sustancia se prolonga durante un lapso suficiente, se produce un cuadro de hipotiroidismo que se asemeja al resultado de la tiroidectomía .
- 6) Los efectos de los bociógenos sobre la glándula tiroidea no se hacen evidente si se administra simultáneamente hormona tiroidea.-

Los caracteres diferenciales de los inhibidor





3) Los bociógenos inhiben la formación de la hormona tiroidea por mecanismo diferente.

Así la administración del tiouracile inhibe la absorción del yodo inorgánico por la glándula Tiroidea, así como su conversión en yodo orgánico; y el tiocianato, aunque posea ésta última propiedad, no inhibe la absorción del yodo inorgánico por el tejido tiroideo, hecho que fué observado por Pose y colaboradores en 1944.

4) El efecto bociógeno de algunas de éstas sustancias es inhibido por la administración simultánea de yodo. Ejemplos de éstos son las dietas con repollo y tiocianato, mientras que las sulfonamidas y los derivados de la tiourea constituyen ejemplos de sustancias cuya acción bociógena se manifiesta aunque se administre yodo simultáneamente.

Respecto a la causa por la que ésta sustancia producen aumento de tamaño de la glándula tiroidea, puede decirse, que las variaciones en la morfología y fisiología del tejido tiroideo indican que los inhibidores actúan sobre él modificando e alterando su normal funcionamiento y si bien el fenómeno más llamativo es la producción de bocio de mayor importancia es la capacidad que tie-

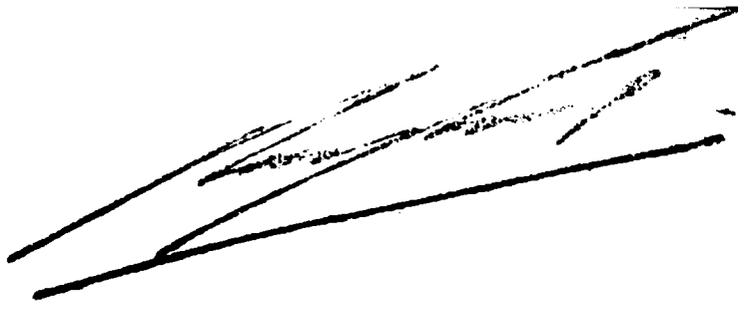


ne ésta sustancia de inhibir la elaboración de hormona tiroidea. El resultado anatomofuncional es el de un tejido hipertrofico hipofuncionante.

Si se relacionan los hechos comprobados por la administración de los bociógenos parece que la producción de la hipertrofia e hiperplasia celular es el resultado de un proceso cuyo comienzo se halla en la inhibición de la elaboración de la hormona tiroidea. La disminución de la hormona tiroidea en la sangre según la hipótesis de Astwood libra a la hipófisis de la inhibición, cuyo resultado es el aumento de secreción de factor tirotrófico-hipofisario, que estimula la glándula tiroidea y produce los cambios estructurales característicos en la glándula. Puede decirse que ésta hipótesis se ajusta a muchos hechos observados en la hiperalimentación animal y en la especie humana.

Mecanismo de acción: El tiouracilo al administrarse durante un término suficiente produce un franco estado hipotiroideo con todos sus atributos sonáticos y metabólicos, y este estado hipotiroideo es debido a una disminución progresiva de la hormona tiroidea.

La acción fundamental consiste en evitar



que los ioduros inorgánicos se incorporen a la tirosina con la cual resulta imposible la síntesis de la tiroxina y de diiodotiroxina, disminuyendo tanto el yodo orgánico en la glándula como la hormona en la propia glándula y en la circulación.

El tiouracilo sólo produce inhibición de la síntesis de la hormona pero no actúa sobre la hormona ya formada y almacenada en los folículos, por esta causa se ve tan demorado el efecto antitiroideo cuando se administra previamente iodo durante un plazo más o menos largo que aumenta la producción y almacenamiento de hormona aunque no pase a la sangre.

El efecto del tratamiento sobre la tiroides es bien marcado y consiste en hiperplasia, aumento de la altura del epitelio, aparición de formaciones papilares en el interior de los folículos, disminución y hasta desaparición del coloide.

El mecanismo de hiperplasia tiroidea no es directo sino que se debe a la mediación del lóbulo anterior de la hipófisis cuya producción de hormona tireotrófica aumenta y produce hiperplasia. Además esa hiperfunción hipofisaria es debida a la disminución de la inhibición que ejerce normalmente



la hormona tiroidea, sobre el lóbulo anterior. Así si se administra tiroxina al mismo tiempo que tioracilo. Se logran los efectos antitiroideos de ésta droga sin modificaciones hiperplásicas de la glándulas. A su vez si falta la hipófisis (animales hipofisoprivos) tampoco se observa hiperplasia bajo la acción del tioracilo.

Aparte de su acción sobre la tiroides, la experimentación en animales a permitido comprobar otros efectos de los inhibidores tiroideos. En la hipófisis, producen aumento de las células basófilas y disminución de las acidófilas; las suprarrenales sufren una pequeña disminución de su tamaño, sin que se hayan observado alteraciones funcionales; sobre el riñón producen atrofia y hematuria; sobre el hígado disminución de tamaño. Las grandes dosis edema de pulmón, sobre la médula ósea y el hazo, se ha observado efecto hiperplasiante.-

Absorción, distribución y excreción: El tioracilo se absorbe extraordinariamente rápido en el tubo digestivo, pasando a la sangre y se distribuyen por todos los humores y tejidos del organismo .

La concentración sanguínea máxima se alcan-

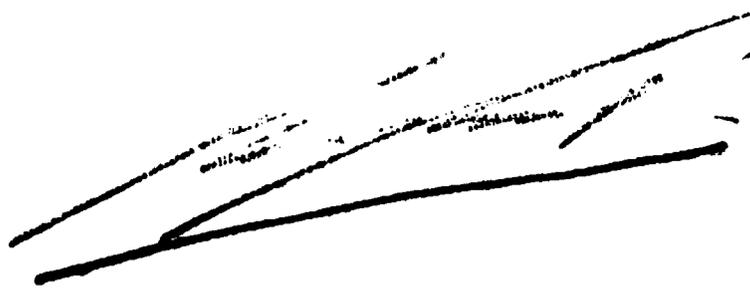


sa en sólo 15 á 30 minutos y a partir de ese pla-  
se comienza a disminuir desapareciendo en menos de  
48 horas. La concentración efectiva de la droga en  
la sangre, sin embargo, no dura más de cuatro a  
seis horas.

En la sangre se encuentra en concentración  
mucho mayor en los glóbulos blancos que en los ro-  
jos mostrando una gran afinidad que se traduce tam-  
bién en la alta concentración que alcanza en la mé-  
dula ósea.-

La inactivación del tioracilo que realiza  
en la luz intestinal bajo la acción bacteriana y  
en los tejidos, encontrándose por la orina, el  
resto queda sin destruir. La droga aparece precoz-  
mente en la orina, lo cual unido a su fácil des-  
trucción implica la necesidad de una administra-  
ción a dosis repetidas en el curso del día. El te-  
jido tiroideo absorbe fácilmente el tioracilo; en  
las glándulas adenomatosas se alcanza una concen-  
tración aún más elevada.

Indicaciones: En 1943, se comenzó la aplicación  
clínica de esta droga y se conocieron sus primeros  
resultados favorables que se abrigan la esperan-

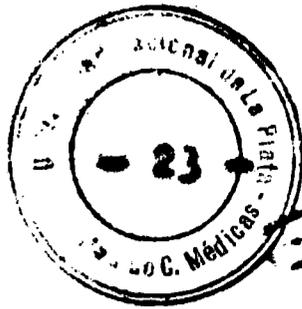


na de contar con un sustituto ventajoso de la tiroidectomía subtotal, que desde 1923, después de la introducción del iodo preoperatorio parecía constituir un tratamiento difícil de poder ser mejorado. Actualmente aquellas esperanzas se desvanecieron en parte y la tiroidectomía sigue siendo la indicación de elección en el tratamiento de una buena parte de los enfermos de hipertiroidismo.

Por ahora el tiouracilo no puede ser indicado como medicamento exclusivo a cualquier hipertiroideo. No puede en efecto indicarse tiouracilo sin más, a un hipertiroideo y desentenderse de toda preocupación, ni tampoco esperarse o prometerse una curación por lo menos de entrada ningún enfermo, ni plantearlo como sustituto definitivo de la tiroidectomía en ningún caso particular por lo benigno que sea.-

Puede afirmarse, con gran probabilidad de que ésta afirmación sea definitiva, de que el tiouracilo no actúa directamente sobre las causas de la enfermedad pudiendo adscribirse las eventuales curaciones o unos de los mecanismos siguientes:

1) e bien, el tiouracilo sólo actúa inhibien



de la producción de hormona, pudiéndose prolongar este efecto inhibitor durante un plazo suficientemente largo como para lograr entretanto la remisión espontánea de las causas del estado hipertiroideo; 2) o bien el tiouracilo, durante su aplicación prolongada, no sólo inhibe la producción de hormona tiroidea, sino que a través de ésta inhibición actúa sobre las relaciones interglandulares alteradas en el hipertiroidismo. Como no hay pruebas suficientes de esta segunda hipótesis, la mayoría de los autores se inclina, por la primera.

Todas las indicaciones del tiouracilo como tratamiento exclusivo del hipertiroidismo son relativas, y deben considerarse frente a la tiroidectomía subtotal y a la ioterapia como tratamiento aislado. Esta última tiene sus contadas indicaciones, y en cuanto a la tiroidectomía subtotal, no puede ser puesta frente a frente al tiouracilo y afirmar que es mejor o peor que este tratamiento. En efecto en ningún caso el médico podrá afirmar antes un caso determinado si mediante la quimioterapia exclusiva se lograría la curación definitiva, entendiéndose por tal curación definitiva lo siguiente: que el enfermo, después de t<sub>2</sub>



mar tiouracile durante varios meses o algo más de un año y una vez abandonada ésta medicación, que se vea definitivamente libre de su enfermedad; en algunos casos se podrá llegarse a la curación y en otros se tendrá que recurrir a la tiroidectomía subtotal.

En el orden general, el tratamiento exclusivo con tiouracile tiene las siguientes ventajas sobre la tiroidectomía subtotal 1) evita la operación tan frecuentemente rehuída 2) permite obtener la curación en casos leves, en que la operación sea demasiado riesgo, 3) Da buen resultado en el hipertireoidismo de la adolescencia en la cual la tiroidectomía no está indicada y 4) Puede practicarse en los hipertiroideos que presenta simultáneamente otro padecimiento.

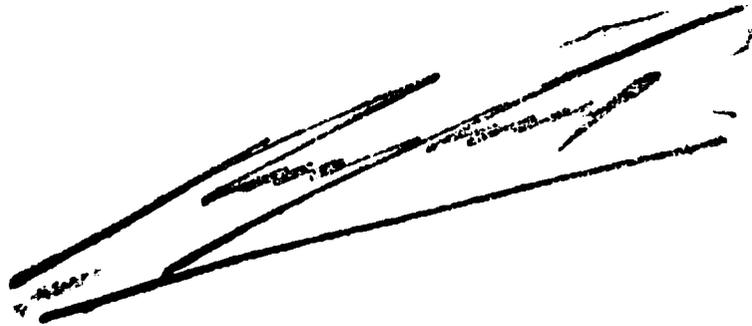
Las desventajas, también en el orden general y son con respecto a la tiroidectomía subtotal: 1) Constituye un tratamiento muy prolongado, durante el cual se debe permanecer bajo estricta vigilancia médica, 2) A pesar de prolongarle un largo tiempo al suspenderle, suelen reaparecer síntomas de hipertiroideos en un cierto porcentaje, 3) expone a reacciones tóxicas, algunas, muy graves.



En el orden particular, el tratamiento exclusivo con tiouracilo está indicado en los siguientes casos clínicos: 1) Casos graves de corazón hipertiroides 2) Hipertiroidismo durante el embarazo, 3) Enfermo de edad avanzada 4) Enfermos con afecciones cardiovasculares no hipertiroides, como hipertensión, nefroesclerosis, miocarditis, arterioesclerosis, etc... 5) Enfermos con intolerancia al yodo, 6) Enfermos que rehusan la operación 7) Hipertiroides con tuberculosis, 8) Recurrencia después de la tiroidectomía subtotal, 9) Enfermos con largos y malos tratamientos radioterápicos previos, que no reúnen condiciones para ser sometidos a la operación .-

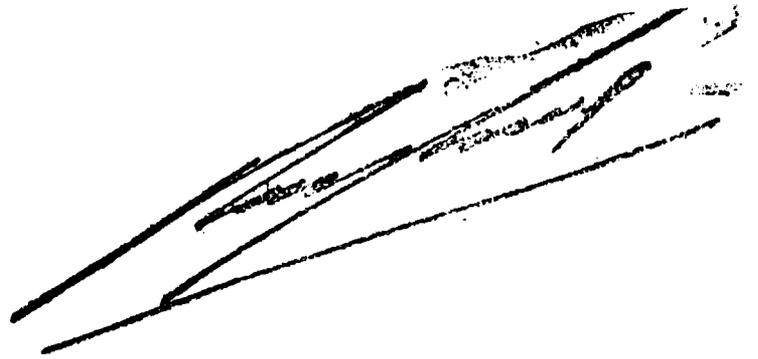
El tratamiento exclusivo con tiouracilo no es conveniente en los casos de adenoma tóxico, los cuales es siempre preferible tratarlo quirúrgicamente, lo cual resulta más satisfactorio desde que se emplea el tiouracilo como tratamiento preoperatorio.-

El tiouracilo es el tratamiento de elección en las personas jóvenes y con tirotoxicosis primaria, siempre que el bocio no sea desagradable y de gran tamaño. No es conveniente interferir radi-



calmente el sistema endócrino de éstos pacientes, sobre todo sabiendo que algunos curan espontáneamente y que muchos curarán con una experta guía psicológica y con la ayuda del tiouracilo. Los riesgos del tratamiento con el tiouracilo en estos casos son menores que los riesgos operatorios de la tiroidectomía subtotal. Si el caso de hipertiroideo primario, presenta reacciones tóxicas al tiouracilo o si el resultado del tratamiento no es satisfactorio queda la cirugía. Por el contrario la tiroidectomía subtotal es el tratamiento de elección para personas de edad media con bocio adenomatoso tóxico.

El tiouracilo, puede tener efectos menos favorables que la tiroidectomía subtotal sobre sus trastornos circulatorios característicos y por otra parte, la interferencia quirúrgica con el sistema endócrino es menos censurable en las personas de edad madura que en los jóvenes. El tiouracilo está contraindicado cuando el bocio es retroesternal o cuando existe síntomas de compresión y por último hay pacientes que no pertenecen a la clase hospitalaria cuyo bocio y estado tirotóxico se han convertido en una obsesión y



a quienes desagrada la idea de ingerir una droga largo tiempo sin tener la seguridad de su curación. Estos pacientes desean que les sea extirpado el bocio, siempre que no se trate de una tirotoxicosis primaria leve en una joven.

Hay también pacientes a quienes se les recomienda la tiroidectomía subtotal y que se niega, entonces el tiouracilo proporciona una alternativa satisfactoria.

Algunas operaciones, tales como la apendicectomía y la amigdalectomía puede ser emprendida con todo éxito en el paciente tirotóxico sometido al tratamiento con tiouracilo y en éste aspecto el tiouracilo supera al yodo. Se ha suscitado una gran controversia, sin embargo, acerca de los relativos méritos del tiouracilo y del yodo en la preparación pre-operatoria de los pacientes para la tiroidectomía subtotal. Ambos tienen ventajas y desventajas.

El yodo sólo rara vez restaura completamente la normalidad el metabolismo basal de un caso grave y si bien mejora los signos y síntomas tóxicos, sólo lo mejora en mayor o menor grado



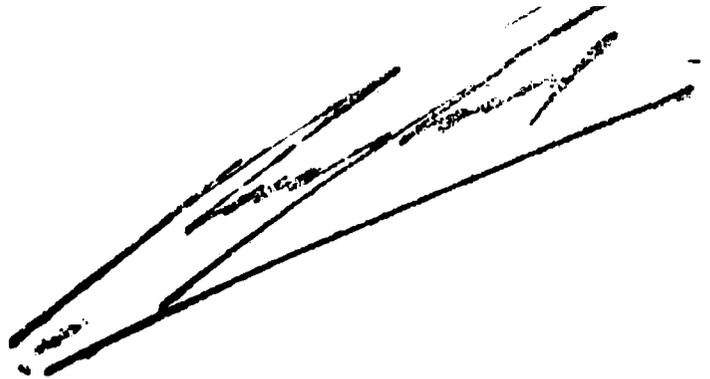
le denomina por completo como el tiouracilo. Así la velocidad del pulso tiende a aumentar durante la operación y las crisis tirotóxicas post-operatorias pueden ser más comunes en los pacientes preparados con yodo que con tiouracilo.

Por otra parte, las tircias de los pacientes preparado para la tiroidectomía subtotal con tiouracilo son más vasculares que los pacientes preparado con yodo, y en consecuencia la operación sería más difícil y peligrosa por la hemorragia rebelde.

Se ha señalado también que debido al efecto leucopénico del tiouracilo las infecciones post-operatorias son más comunes después de su uso. Por consiguiente sería prudente usar ambas drogas en la preparación de un paciente para la tiroidectomía subtotal.

Debe administrarse el tiouracilo hasta que todos los signos y síntomas tirotóxicos estén bien controladas, se interrumpe entonces su administración y se lo reemplaza por iodo los diez días antes de la intervención.

En ésta forma se asegura las ventajas de ambas drogas y se reducen a un mínimo las desventa-

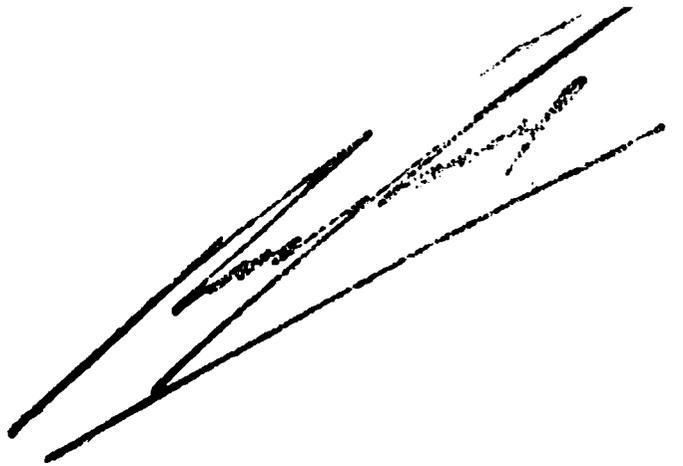


las. Con el uso de esta técnica preoperatoria la mortalidad por tiroidectomía está por debajo del 2%, en manos de cirujanos expertos, será aún más reducida.-

Dosificación del tiouracilo.- El empleo del tiouracilo como tratamiento exclusivo con simples y no difieren de cuando se lo emplea para la preparación preoperatoria. La dosificación más simplificada, consiste en administrar 0,40 gramos, o sea 4 comprimidos de 0,10 gramos; espaciados en el curso del día y una vez normalizado el metabolismo basal, se reduce a 0,20 ó 0,10 gramos en el día.

La dosis en general no pasan de 0,60 gramos por día, que luego va reduciendo a medida que el metabolismo basal desciende y así cuando se aproxima a 0, se reduce a 0,20 gramos por día, durante dos meses y cuando llega a 0, se reduce a 0,10 gramos durante otros dos meses y si al cabo de éste plazo el metabolismo se mantiene normal, se suspende la medicación. Otros autores disminuyen la dosis cada dos semanas comenzando con 0,60 gr por día, luego dan 0,50 gramos, 0,40 gra., 0,30 g hasta que el metabolismo basal llegue a 0.-

Conducción del tratamiento.- Los enfermos sometidos



dos a tratamiento con tiouracilo debe ser estrictamente vigilados. En los casos intensos deben adoptarse todas las indicaciones de reposo, alimentación y cuidados generales y los enfermos deben estar internados hasta observar, la reacción inicial y obtener suficiente mejoría más tarde puede seguirse en forma deambulatoria.

Los casos moderados o medianamente intensos puede ser tratados sin internación previa.

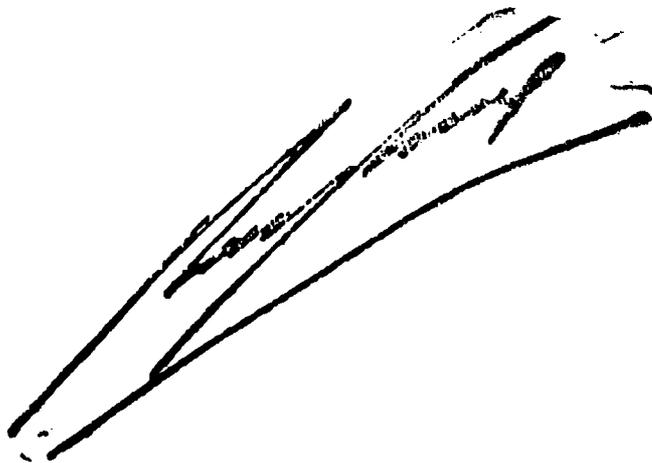
Antes de comenzar el tratamiento con tiouracilo debe hacerse un buen examen clínico de cada caso incluyendo un recuento leucocitario que sirve como término de comparación para los exámenes ulteriores y un buen examen faríngeo, no siendo aconsejable comenzar el tratamiento en presencia de reacciones inflamatorias de las amígdalas. Ya iniciada la medicación deben realizarse determinaciones del metabolismo basal, al principio cada semana luego cada 15 días, o cada mes, espaciando los exámenes de acuerdo con la atenuación de la enfermedad. En las primeras semanas es prudente realizar recuentos de glóbulos blancos cada 2 ó 3 días y vigilar la temperatura, la faringe y la nial. Luego, cuando los enfermos concurren más



espaciadamente a la consulta debe instruírseles para que concurren de inmediato si se presenta fiebre, trastorno de la garganta e reacciones cutáneas, con lo cual es posible diagnosticar precozmente las reacciones tóxicas más graves.-

En el curso de tratamiento con tiouracilo no es necesario, en general, la asociación de otras medidas terapéuticas. El iodo, está contraindicado, pues retarda los efectos antitiroideos y sólo puede justificarse su empleo una vez que se ha normalizado el metabolismo basal. Algunos autores observaron que dando iodo y tiouracilo a la vez, el primero refuerza la acción del segundo. En el caso de fuerte excitabilidad puede emplearse a pequeña dosis de luminal y sólo ocasionalmente vitamina B<sub>1</sub>. En algunos casos raros está indicado el polvo de tiroides (0,02 á 0,10 grs.) por día e tiroxina (0,2 á 2 miligramos por día) para tratar la hiperplasia excesiva de la tiroides consecutiva al tratamiento.-

En ningún caso se podrá obtener resultados satisfactorios si la administración de la droga no se prolonga 6 meses por lo menos, los tratamientos más breves conducen a la reaparición de



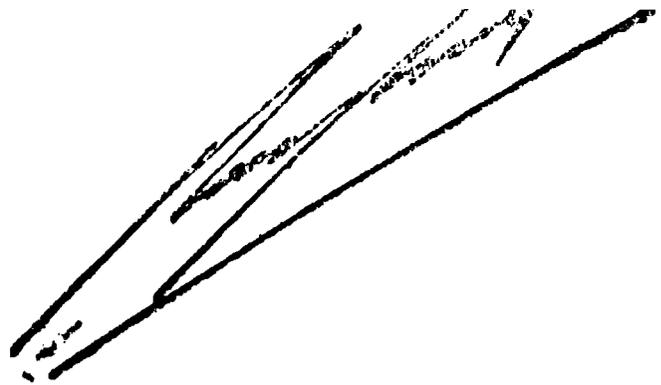
los síntomas a poco de suspendida la medicación y tanto más precozmente, cuando más breve fué el período del tratamiento.

El resultado inicial del tratamiento con ticuracilo nunca es precoz y no puede ser observado antes de una o dos semanas. Es en general más rápido en los casos precozmente tratados que en los que llevan un largo tiempo de evolución. En el adenoma tóxico la reacción es también más tardía que el bocio difuso. Los enfermos sometidos a tratamiento con yodo reaccionan más tardíamente, debido a la acumulación del coloides.-

Las mejorías subjetivas, el aumento de peso y el restablecimiento del estado general con manifestaciones bien patentes.

El metabolismo basal suele disminuir con ritmo un tanto más rápido cuanto mayor era su elevación, llega a valores normales, en general, en 6 á 8 semanas puede tardar hasta 3 meses según Lahy y colaboradores, utilizando una dosificación diaria de 0,60 grs., el metabolismo basal disminuye a razón de 1% por día, es decir que un metabolismo de más 50, tarda 50 días en llegar a 0.-

Del Castillo y colaboradores han señalado



algunas particularidades en el comportamiento del metabolismo basal bajo los efectos de tiouracilo. Una de ellas es el escape o sea un aumento episódico de breve duración, cuando ya se halla establecido un franco descenso.

El otro es la respuesta disociada, o sea la persistencia de un metabolismo basal llevado a pesar de la mejoría, simultáneamente de todas las demás manifestaciones. Si una vez alcanzado el metabolismo normal, se prosigue con una dosificación excesiva se pueden alcanzar por debajo de 0, con todas las características del mixedema.

En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, también se normaliza, disminuyendo la glucemia, aumentando la tolerancia y desapareciendo la glucosuria, circunstancia que puede observarse. Cuando existe una diabetes manifiesta, también es posible mejoría.-

La creatinuria, disminuye o desaparece.

El colesterol sanguíneo aumenta progresivamente y puede pasar de los valores normales cuando el tratamiento se excede.-

El iodo orgánico de la sangre, que siempre está aumentado, se reduce.



En cuanto al efecto de la indicación sobre el bocio los resultados son variables; algunas veces suele observarse un agrandamiento tan típico en los animales de experimentación y la mayor parte de las veces no sufren variantes y ocasionalmente se observa una disminución.

La disminución de consistencia, es de observación frecuente, comprobándose a veces la aparición de sepos e frómites consecutivos al aumento de su vascularización activa. Rara vez se observa el agrandamiento del bocio en el tratamiento con tiouracilo y llegado el caso puede realizarse con tiroideas o bien radioterapia 210 r, sobre el lóbulo.-

Los síntomas oculares, sufren pocas modificaciones bajo el efecto del tiouracilo. Habitualmente no se alteran, ocasionalmente se exageran y sólo por excepción puede obtenerse la mejoría de un exoftalmos manifiesto. Cuando el exoftalmos tiende a acentuarse está indicada la administración de polvo de tiroideas (0,05 á 0,10 gra. por día) En cuanto a los síntomas cardíacos y vasculares también se modifican y la taquicardia se reduce.

La fibrilación auricular puede desaparecer



bajo el efecto de medicamento. Los síntomas nerviosos es influenciados en forma manifiesta y a veces con carácter precoz. La hiperkinesia, la irritabilidad, la inestabilidad reaccional y el temblor se modifican sustancialmente en forma mucho más notable que bajo el efecto del iodo, no necesitándose habitualmente el empleo de sedativos. Las fuerzas aumentan y cuando existe, atrofia muscular se producen una buena restitución.

Los síntomas digestivos, como la anorexia y la diarrea, desaparece, y el tránsito yeyuno-ileal, siempre acelerado en el hipertiroidismo se normaliza. La sudoración disminuye. En cuanto a las modificaciones de la forma hemática debe tenerse en cuenta la acción electiva de la droga, sobre los polinucleares y siendo común observar una discreta neutropenia, resultando difícil la apreciación de las modificaciones de la monocitosis habitual en el hipertiroideo.-

Resultado alejado del tratamiento.- Un hipertiroideo no suele estar tomando toda la vida tiocarbamida, por lo cual lo que se persigue logran que el enfermo se mantenga sin síntomas cuando se suspende su administración. Estos resultados alejados son



difícil de prever en cada caso clínico, y sólo puede llegarse a ver categórico después de ver su evolución. Las recaídas son más frecuentes cuanto menor a sido el período de medicación y en general sólo es dable esperar la curación cuando la droga se ha administrado por lo menos 6 meses. Al cabo de éste tiempo y después de haber disminuído conveniente la dosis, es posible que el enfermo se mantenga sin síntomas definitivamente, pero en la mitad de los casos se observan recaídas.

Esta última, cuando ocurre, se presenta dentro de los dos meses de suspensión del tioracilo. En los casos en que no se produce las recaídas, el estado es altamente satisfactorio y nada inferior al obtenido en la tireoidectomía subtotal. Si al suspender la medicación al cabo de 6, o más meses reaparecen los síntomas y alcanza cierta intensidad es preferible la tireoidectomía subtotal.

Con los casos de hipertiroidismo residual consecutivo a la tireoidectomía, el tioracilo constituye una excelente indicación. La dosificación no ofrece variante alguna con respecto a la que se emplea en los casos puros. Estos enfermos mejoran rápidamente pero su destino ulterior es similar al

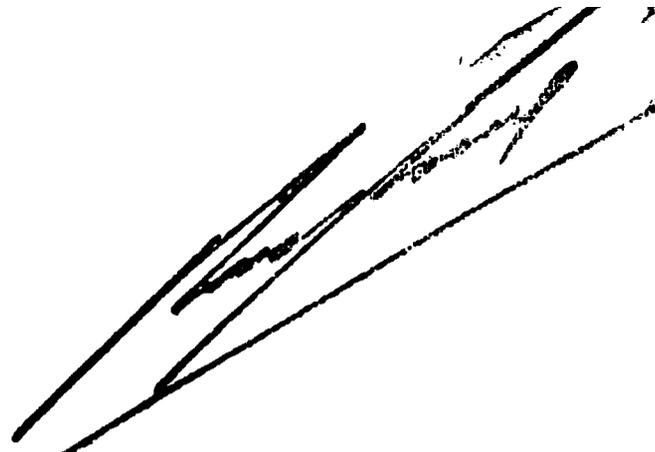


de los casos primitivos.

Reacciones tóxicas. Las reacciones tóxicas si bien no puede dejar de ser estimado seriamente es mucho menos de lo que se apreció hace un par de años. Además ellos son más frecuentes cuando se ha ce varias series de tratamiento separados por pe- ríodos sin medicación, aparentando una sensibiliza- ción mediante las aplicaciones precedentes.

Al aparecer las reacciones tóxicas se debe suspenderse la administración.

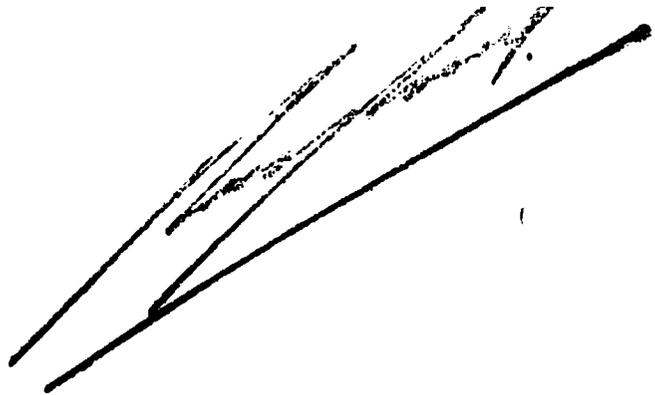
La agranulocitosis es la más grave de las reacciones tóxicas. Es la causante de la totalidad de los casos de muerte debido al tratamiento y se ha señalado en un 2 % de los enfermos tratados con una mortalidad de 0,5 %. Puede presentarse precoz- mente a los 3 ó 4 días de iniciado el tratamiento o tardíe, hasta en casos que llevaban más de un año de medicación. Pero la mayoría de los casos se han presentado entre las 2 á 3 semanas, después de ini- ciado el tratamiento. El comienzo es brusco con im- plantación de neutropenia por debajo del 50 % y en seguida angina, fiebre, disnea y debilidad. Se pro- duce lesiones necróticas en la boca, faringe, ade- nitis con periadenitis. El sensorio se mantiene



despejado y la muerte se produce por agravación de éste estado o por una neumopatía terminal. Dos mecanismos pueden ser responsables de la patogenia de la agranulocitosis: 1) Se trataría de una reacción de sensibilización previa, o 2º) Sería una verdadera reacción de carácter tóxico.-

La prevención de la agranulocitosis se basa en un control cuidadoso de la fórmula leucocitaria. Cuando el recuento muestra menos de 4.000 glóbulos blancos por milímetro cúbico debe mantenerse en guardia y si mientras se prodigue la terapéutica se desciende por debajo de éste número, debe suspenderse definitivamente. De ningún modo debe iniciarse la administración de tiouracilo sin previo un recuento globular, o si existe inflamación faríngea.

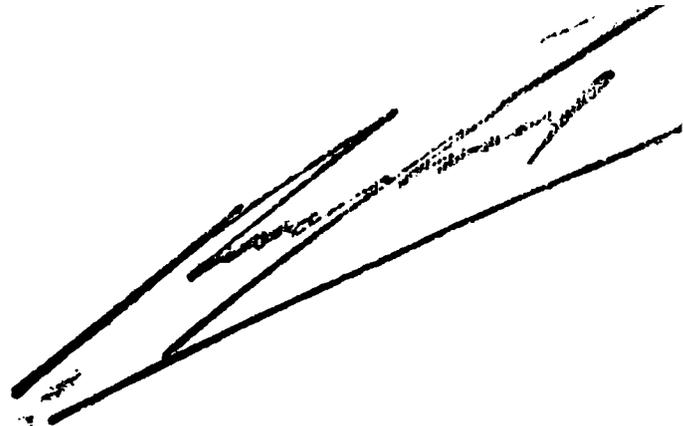
Otras indicaciones preventivas que han sido utilizadas son los extractos hepáticos, crudo, ácido fólico, levadura de cerveza, vitamina C, empleje B total inyectable (Becosyn Roche) una o dos ampollas diarias intramuscular, desde dos días antes de iniciarse el tiouracilo. Tratamiento. No difiere en nada del que se emplea en otra causa. Por lo pronto se ha utilizado todos los agentes vitamínicos que he mencionado como preventivo. Las indi-



aciones que parece realmente eficas son: la penicilina precozmente a dosis de 300.000 unidades por día y luego grandes transfusiones de sangre de 1.000 o más centímetros cúbicos por día.

La leucopenia es también la reacción tóxica de frecuente observación, habiende sido hallado en un 3 á 4 % de los enfermos. Se habla de leucopenia cuando los glóbulos blancos están por debajo de 4.000 por milímetro cúbico, con estado general satisfactorio y sin angina, ni fiebre. Se presenta en las primeras cuatro semanas de tratamiento y es independiente a la dosis administrada. Su diagnóstico sólo es posible mediante el frecuente recuento leucocitario. Como tratamiento sólo cabe indicar suspensión del medicamento.-

Fiebre medicamentosa.- La frecuencia según algunas estadísticas alcanza al 5 %. Su diagnóstico se hace por un control termométrico en las primeras semanas siendo su aparición precoz y se debe posiblemente a un mecanismo de sensibilización idiosincrásica, que a una acción tóxica, pues es independiente a la dosis. Puede constituir la manifestación inicial de una agranulocitosis. Cuando se presenta aislada puede desaparecer a las 48 horas



si se mantiene después de ese plazo y se asocia a una reducción de polinucleares, implica suspensión del medicamento. Otras veces se asocia a insuficiencia hepática, reacciones cutáneas e simplemente con astenia y malestar general.

Fuera de las mencionadas puede observarse también otras manifestaciones tóxicas y son:

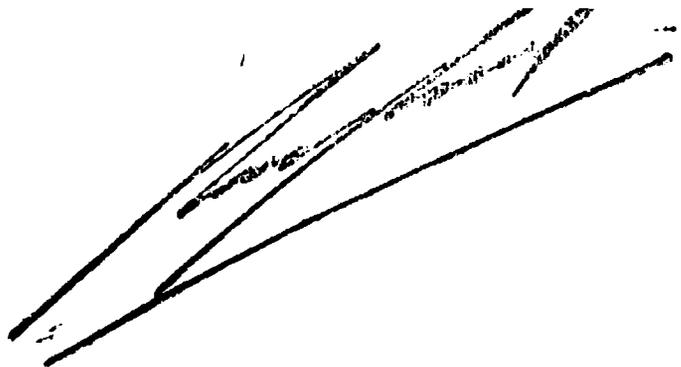
Reacciones cutáneas, obedece a un mecanismo de sensibilización previa y es de rara observación.

Revisten diversos tipos, habiéndose observado en forma de prurito simple, púrpura asociada o no trombocitopenia, urticaria, eritema de tipo escarlatinaforme o morbiliforme.

Edemas, principalmente en los miembros inferiores y su presentación es tardía, cuya patogenia es atribuida a una reacción medicamentosa y según otros autores a una alteración electrolítica del plasma.

tumefacción de las glándulas salivales, de la glándula parótidas y submaxilares con distintos grados de intensidad, adonopatías, astralgias, náuseas, vómitos, diarrea, insuficiencia hepática son todas éstas muy raras.

El empleo del tiouracilo en el preoperatorio han mejorado el pronóstico operatorio y postopera-



torio. Sus ventajas sobre el iodo son indiscutible y puede ser comprendida en los siguientes puntos:

1) Conducen a un descenso mayor del metabolismo basal aumentado y lo lleva a 0, con mayor facilidad y prácticamente sin excepciones, cuando se le usa con la suficiente habilidad.

2) Permite mejorar sustancialmente el cuadro clínico de los casos complicados especialmente los síndromes cardíacos e de desnutrición, permitiendo alcanzar buenas condiciones operatorias.

3) Hace operación más segura, y se evita la operación en dos tiempos.-

4) Durante la operación, el pulso y la presión arterial se mantienen más estables que en los casos preparados con iodo sólo.

5) El postoperatorio de los casos tratados con drogas antitireoides es mucho más favorable y el peligro de las crisis es mucho más remoto.

Las desventajas que se han asignado al tioracilo son de dos órdenes: el primero consiste en los riesgos de las reacciones tóxicas que son lo que permite sobrevivir el iodo como tratamiento preoperatorio exclusivos en muchos casos, pero éstas reacciones después del examen global de las

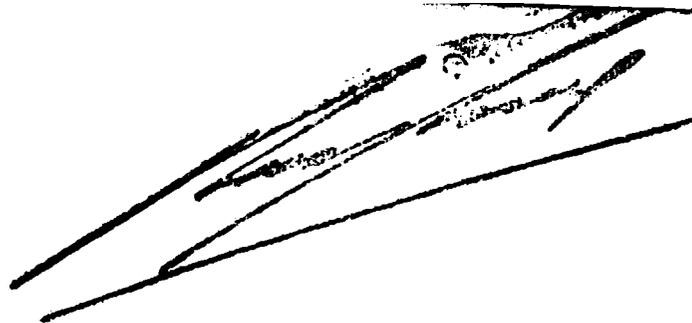


bibliografías no parecen ser tan grandes, como se estimaron en un comienzo.

La dosificación del tiouracilo, es la habitual es decir 0,40 grs. á 0,60 grs. por día, en cuatro o más tomas, pudiéndose también emplear el metiltiouracilo, a dosis equivalente.

El tratamiento debe prolongarse hasta que el metabolismo basal se aproxime a 0, lo cual se consigue habitualmente en 4 á 8, semanas, ocasionalmente en menos y en unos pocos casos en más. En éste último caso puede administrarse hasta 3 meses, o más. Los resultados son excelentes y en la mayoría de los casos es posible realizar la operación con el enfermo en estado eutiroides.

Cuando el metabolismo basal se aproxima en su descenso a los valores normales; se comienza a dar yodo, conjuntamente el tiouracilo y se prosigue con el mismo hasta el momento de la operación. Para algunos autores el yodo puede suministrarse durante todo el curso del tratamiento con el tiouracilo, pues consideran que refuerzan su acción. Según otros, el tiouracilo puede suspenderse cuando se comienza la administración del yodo, pues su efecto es prolongado y sigue actuando



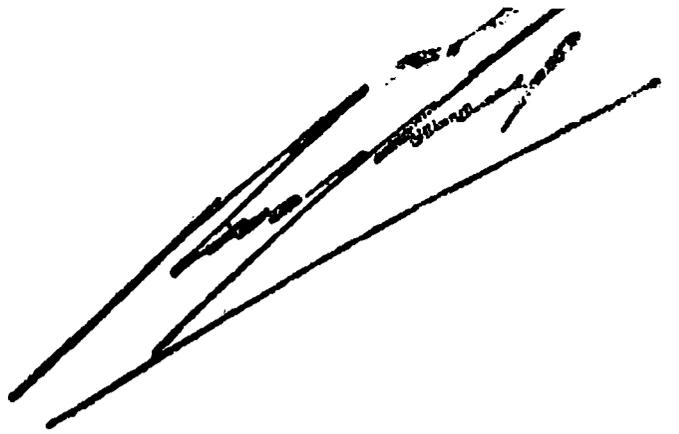
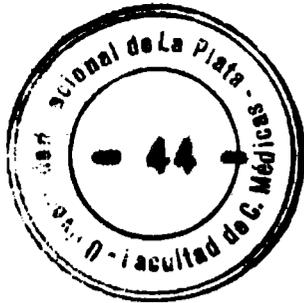
de varios días, aún después de suspendido.

De todos modos no parece necesario administrar más de 10 á 15 días, inmediatamente antes de la operación.

La absorción del tioracilo se absorbe a nivel del estómago y duodeno dentro de las dos primeras horas y muy especialmente en los primeros 30 minutos. En el tubo digestivo hay una destrucción del 15 % y el resto se distribuye por las células y líquidos orgánicos. En general todos los tejidos tienen una concentración que es varias veces la de la sangre.

De todos los líquidos, es la leche la que tiene mayor concentración, habiéndose comprobado la transmisión transplacentaria. La mayor concentración en los tejidos se encuentra en la hipófisis, tiroides, suprarrenal y médula ósea y la de menos porcentajes en la piel y los músculos.

Dosajes seriados de la concentración de la droga en la sangre han permitido demostrar variaciones acentuadas, que demuestra la inestabilidad de su nivel sanguíneo, motivo por lo cual se aconseja administrar el medicamento preferentemente en dosis pequeña y fraccionada. Por v'a renal



Los estudios efectuados por Williams en 1944, sobre la destrucción del tioracilo en el organismo muestran que, cuando se inyecta en ratas 5 mgs. endovenosa de la sal sódica del tioracilo, se produce una rápida destrucción, como lo demuestran los análisis de todo el organismo. En las tres primeras horas se destruye más del 65% de la cantidad administrada. Ha sido observado en los animales de experimentación desde el punto de vista anatomopatológico lo siguiente: Macroscópicamente un acentuado aumento de tamaño de la glándula con una hiperemia notable y aumento de la frialdad. El estudio histológico demuestra gran hiperplasia e hipertrofia celular con disminución y hasta desaparición del holoide de los folículos.

Las modificaciones más acentuadas de acuerdo con Astwood, Sullivan, Bissell y Tishowitz, en 1943 se notan en los folículos centrales, no pudiéndose, ni aún después de más de 6 meses de suministrar la droga objetivar el más mínimo cambio tipo neoplásico.

A éste respecto Bielchowsky en 1944 ha efectuado, empleando una sustancia cancerígena ( 2



acetil amine fluorina) interesantísimos estudios sobre animales tratados y no tratados previamente con alitiourea, llegando a la conclusión de que en los primeros se ha perdido la natural refractariedad al agente, cancerígeno.

Este tiene singular interés desde el punto de vista comparativo, si se tiene en cuenta que en la especie humana las neoplasias se desarrollan generalmente en glándulas previamente bociosas. Existe consenso general en que las alteraciones anatómicas provocadas por ésta droga son reversibles, pues desaparecen con la suspensión de la misma.

Como resultado de las investigaciones experimentales efectuadas en animales, con esta sustancia ha surgido la aplicación terapéutica a la especie humana en el hipertiroidismo. La tiourea y sus derivados, entre los que el tiouracile merece destacarse por su actividad tiene una manifiesta acción, sobre el hipertiroidismo, la sintomatología cardiovascular, neuromuscular y muy especialmente y metabólica del hipertiroidismo.

Su acción es menos definida sobre el bocio.

Sobre la exoftalmia.



En los primeros trabajos, los autores afirmaban una mejoría sumamente rápida con el empleo de la droga, de tal modo que al cabo de pocas semanas la reducción de la intensidad del cuadro hipertiroideo era notable. Una experiencia más dilatada permitió llegar a la conclusión de que la evolución del tratamiento era variable. Las primeras publicaciones en nuestro país sobre el uso del tiouracilo corresponden a Oñativia y Trucco en 1944 y Delbue y Mansaroli en 1944.-

El estudio prequirúrgico de enfermos portadores de tirotoxicosis a sido y es preocupación constante de cirujanos e internistas. Desde Plummer, que introdujo en la terapéutica preoperatoria el lugol, las estadísticas han mostrado el efecto benéfico del yodo como medicación de fondo en estos enfermos.

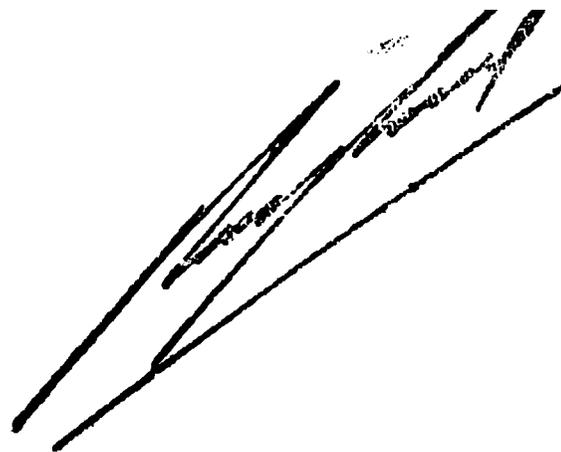
Con el correr del tiempo su uso fué desmenuado y como consecuencia se ha tenido que diferir o intentar la operación en etapas por tratarse de pacientes yodoresistentes. Otras veces, el problema se plantea en enfermos operados cuya sintomatología se atenúa transitoriamente para



hacer eclosión al menor traumatismo psicoemotivo por causas que escapan a nuestros conocimientos, la sintomatología clínica persiste con igual e aumentada intensidad después de la tiroidectomía subtotal. Al margen de éstos problemas de orden terapéutico se comprobó que el tiouracilo producía una marcada hiperplasia del epitelio tiroideo que se traducía clínicamente por el hipotiroidismo.

Si se cotejan las imágenes anatomopatológicas producidas por el yodo y el tiouracilo, tendremos ocasión de estudiar cuán diferentes son sus efectos.-

El cuadro histológico de la enfermedad de Basedow es característico; hay aumento del epitelio que forma papilas que ocupan parcial e totalmente la luz del folículo, con disminución apreciable de la sustancia coloidea y la presencia de folículos linfocitos y de infiltración linfocitaria, lo que nos muestra los elementos glandulares en plena actividad. La ingestión adecuada de yodo, su exceso puede excitar la hiperfunción cuando el tratamiento es breve, en cambio la actividad glandular disminuye en pacientes trata



dos con yodo en intervalos de tiempo y produce reposo marcado de las glándulas, con aumento de tamaño de las vesículas y de la cantidad de coloides. Al mismo tiempo el elemento epitelial sufre el aplastamiento con disminución o desaparición de las almohadillas e involución de la hiperplasia epitelial.

Es decir que es dable observar grados de regresión en diferentes estadios. Las observaciones en cortes de la glándula basedowiana tratadas con lugol, las vesículas son grandes, las sustancias coloides abundantes, lo mismo que la infiltración linfocitaria. La hiperplasia epitelial está disminuida y con tendencia a desaparecer únicamente se explica esta regresión porque el yodo ocasiona la formación de tiroglobulina, en que el porcentaje de tiroxina, es casi el mismo que el encontrado en la glándula normal.

El tiouracilo se caracteriza porque la hiperplasia epitelial forma grandes campos compactos parenquimatosos, llegando a veces a desaparecer la cavidad vesicular y su contenido. No existen folículos ni se observa infiltración linfocitaria. Microscópicamente las vesículas son pe-



queñas y medianas, más raramente grandes. Estas últimas albergan coloide, densa bién exifila y dan color amarillo rojizo con el Mallory. El epitelio enérgicamente proliferado forma abundante papil<sup>la</sup>s que se aprietan entre sí las células que las revisten. Son columnares altas. Se tiene la impresión de que la glandula se ha desecado en buena medida, achicándose a expensas de su parte fluida, sobre la que se contrae plegándose el epitelio.

Algunos pacientes yoderresistentes, el tiou<sup>racilo</sup> racilo a producido lesiones similares a las descri<sup>ptas</sup> anteriormente, es decir al lado de campos de involución por el yodo, se observan zonas con marcada hiperplasia, que responden a la inges<sup>ta</sup> ta de la droga en estudio.

En resumen se puede afirmar que el lugol produce la involución del tiroides e fase de reposo glandular, en cambio, el tiouracilo no modifica el cuadro histológico sino que lo exagera.

Además de las alteraciones tisulares, hay evidente mejoría subjetiva y objetiva de los enfermos. Con el lugol se comprueba que el período de mayor eficacia oscila alrededor de la tercera



semana. Si se continúa con la medicación, la sintomatología tóxica puede reaparecer con igual o aumentada intensidad.

Este evento nos obliga a dejar transcurrir un tiempo prudencial para insistir con la medicación o ante el fracaso de la misma intentar operaciones seriadas: ligaduras, lebectomía etc.

Si utilizar tiouracile cuánto más tiempo se ingiere la droga, el cuadro clínico se atenúa en tal forma que hay que estar prevenido para no alcanzar grados pronunciados de hipotiroidismo, que se hace más ostensibles, después de la operación. Excepcionalmente figuran en la literatura casos de tiouracile resistente.

La evolución clínica de los enfermos tratados con la droga, no es siempre la misma: Se ha observado que sus efectos son más tardíos en pacientes yoderresistentes y que no existe un paralelismo entre la mejoría subjetiva y la curva del metabolismo basal. La discorriancia de éste fenómeno, ha sido designado por Del Castillo y colaboradores, como respuesta disociada. Esta disociación se ha observado en muchos casos. El mismo autor llama la atención sobre este detalle de



interés; Se trata de la elevación brusca de la curva metabólica cuando ésta tiene tendencia a acercarse a los niveles normales y luego de un tiempo prudencial desciende paulatinamente lo que se conoce con el nombre de escape del metabolismo.-

Hay un detalle de interés y se refiere a la evolución del remanente de la glándula tiroidea de enfermos operados y que han sido tratados con tiouracilo. Es decir, si su comportamiento fisiológico se hará en forma normal o al sufrir las consecuencias de las modificaciones histopatológicas apuntadas actuará como remanente hipertrofico hipofuncionante. Las observaciones ulteriores de algunos casos clínicos se permite afirmar que la hipofunción, es muy pronunciada y para su corrección, es necesario el uso de extracto tiroideo.

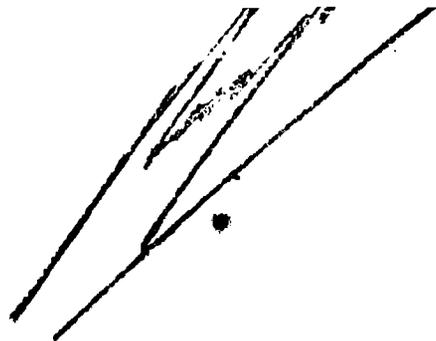
Su fisiología nos enseña que la tiroidectomía subtotal produce una hiperplasia compensadora que no se desarrolla en ausencia de la anterohipofísis, que modifica la arquitectura histológica normal de remanente tiroideo.

Esta hiperplasia compensadora de la glándu



la tiroides. Si bien es cierto que el tiouracilo deja de actuar al ser suprimido y considerado por otra parte las modificaciones histológicas encontradas, es de interés conocer cuál será la evolución final. Su demostración histopatológica será de gran valor para certificar la reversibilidad o no de las lesiones. La clínica por su parte ha puesto en evidencia, que la hipofunción es la consecuencia inmediata del tratamiento con tiouracilo. Este hecho es exaltado porque cualquier tejido que pierde su fisonomía histológica normal no está exento de sufrir una transformación de carácter maligne y refiriéndose en especial al tejido tiroideo, es conocido por todos, que la degeneración se produce sobre glándulas patológicas. Astwood, no ha logrado experimentalmente romper la armonía normal de las células tiroideas hiperplásicas a pesar de haber hecho ingerir durante 6 meses tiouracilo a los animales de experimentación.

Existe una tendencia a aceptar la tireoidectomía como un método enteramente satisfactorio en el tratamiento de la tirotoxicosis, basándose en la baja mortalidad operatoria. Pero ciertas



complicaciones como la parálisis recurrencial, la tetania y el mixedema se ven con frecuencia en el postoperatorio, como para deducir que el tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo no es a veces el ideal y siempre implica un riesgo, incapacidad y pérdida económica. Por eso hoy fundada en vastas experiencias con el uso de un derivado del tiouracilo que es el propiltiouracilo administrado a miles de pacientes con una mortalidad nula y pocas reacciones tóxicas, de menor cuenta, que no requirió suspender la droga.- Lahey, hizo un interesante estudio del tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo. En 26.000 tiroidectomías efectuadas en su clínica antes que aparecieran las drogas derivadas de la tiourea, la mortalidad fué de 7,5 o/oo. Luego en los últimos cuatro años cuando los pacientes fueron preparados con tiouracilo, hubo una sola muerte por trombosis coronaria sobre 1.000 operados.

De los tres agentes antitiroideos, se halla que todos son efectivos en la abolición de los síntomas, pero el tiouracilo ha sido abandonado por la alta incidencia de complicaciones, en tanto el propiltiouracilo, con sólo 1,25 % de com-



El otro derivado de la tiourea el Propiltiouracilo, es menos tóxico que el tiouracilo y ofrece sobre el anterior la ventaja de poderse utilizar a menores dosis con igual efecto. La administración a dosis de 0,10 a 0,20 grs. diarios, no necesitándose, salvo raras excepciones, sobrepasan ésta dosis. La respuesta clínica es más rápida que con el tiouracilo, y las manifestaciones de toxicidad mucho menos frecuentes e intensas.

Lahey, no cree, que estas drogas reemplacen enteramente a la cirugía, ya que la interferencia en la síntesis de la tiroxina a menudo da lugar a la hipertrofia de la glándula con la deformidad de la misma y pudiendo llegar hasta la compresión traqueal, y aún más a la agranulocitosis, complicación que puede sobrevenir hasta un año después del comienzo de la terapéutica, estando el paciente con una dosis de mantenimiento.-

Todos los casos de tirotoxicosis son convertidos en no tóxicos con propiltiouracilo sobre la base de que aún en los mínimos casos de hipertiridismo no puede preverse el grado de reacción postoperatoria. Si el paciente se sensibiliza y desarrolla fiebre con el propiltiouracilo, debe con-



tinuarse con tiouracilo.-

El tiempo de preparación con la droga es variable. En los casos de hipertiroidismo primario el metabolismo basal <sup>ciende</sup> ~~des~~ alrededor de 1 % por día, mientras que los enfermos con adenoma tóxico exhiben un descenso de 0,3 o/oo en virtud del mayor almacenamiento de tiroxina. La preparación se realiza en el hogar del paciente, pero si el metabolismo basal tarda en descender, debe ser hospitalizado. Con un metabolismo basal de más 50 %, el reposo preparatorio en el hospital es alrededor de 7 semanas.

Un metabolismo basal de más 15 % es considerado satisfactorio.

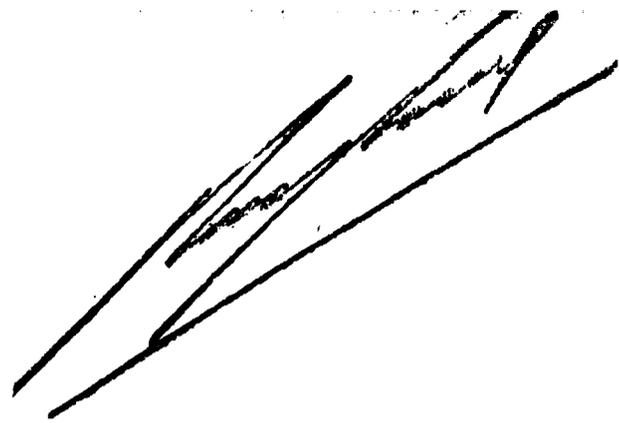
Las dificultades de la extirpación quirúrgica es por un aumento de la vascularización, hiperplasia y friabilidad de la glándula, que son reducidas, como ya hemos visto suministrando lugol. El esquema actual en la clínica Lahey es el siguiente: un curso completo de propiltiouracilo, con 2 semanas de yodo antes de la operación, la primera semana juntamente con el propiltiouracilo y la segunda semana, solo. En tal forma se vió que no aparece la agranulocitosis con la droga.



Los niños no presentan mayores dificultades y el dosaje preoperatorio es igual al del adulto. Las mujeres embarazadas son preparadas según el mismo plan, sin efectos adversos sobre la madre o el niño. El mejor tiempo para operar es lo más temprano posible del embarazo. Cuando coinciden diabetes e hipertiroidismo, la elevación del metabolismo imposibilita el control de la diabetes, pero si el metabolismo basal se disminuye primero con propiltiouracilo, el azúcar sanguíneo puede ser controlado y la operación practicarse sin riesgo.

Los pacientes con avanzada falla cardíaca en los que la mortalidad por tireoidectomía subtotal era de 6 %, son ahora tratados exitosamente con propiltiouracilo y reposo completo, permitiendo su estabilización previa a la intervención.

Entre las investigaciones tendientes a establecer la actividad comparativa de los compuestos antitiroideos en el hombre, se destaca la llevada a cabo por Stanley y Astwood, mediante el yodo radiactivo. Es sabida la dificultad existente para la evaluación de la potencia de dichos preparados en base a la respuesta obtenida en el



tratamiento de pacientes con tireotoxicosis. Los autores proponen un método fundado en las variaciones de acumulación de yodo radiactivo en la glándula tiroidea, en relación a un cartabón considerado como normal. El radioyodo es detectado mediante una cámara de Geiger - Muller, colocada en la superficie cutánea de la región tiroidea. El ensayo fué efectuado en 90 sujetos empleando 32 compuestos distintos. Los valores obtenidos se alejan considerablemente de aquellos proporcionados por otros métodos previos, como son los que incluyen el estudio de efecto bociógeno en distintos animales. Ellos demuestran una vez más que las conclusiones extraídas de los estudios experimentales no deben considerarse crucialmente probatorias de lo que acontece en el hombre. En la comparación de los resultados los autores asignaron al tiouracilo, como referencia tipo, una actividad igual a 1. Los compuestos principales probados demostraron tener la siguiente potencia:

- 2 - mercaptimidazol - - - - - 10
- do. tiocarbamiltioglicólico - - - - - 2,5
- 2 - tihidantoina - - - - - 2,5
- 2 - mercaptotiazolina - - - - - 2,5



- 2 - aminotiazol - - - - - 2,5
- 6 - metiltiouracilo - - - - - 2
- tiobarbital - - - - - 2
- 2 - mercaptobenzimidazol - - - - - 2,5
- 3 - mercapto - 1,2,4 - triazol - - - - 2
- 2 - mercapto - 5 - amino- 1,3,4 tiadiazol.- - 2
- 2 - mercapto - 4 metiltiazol - - - - - 1
- tiouracilo- - - - - 1
- tiourea - - - - - 1
- 6 - m - propiltiouracilo - - - - - 0,75

Un estudio estadístico de 5745 pacientes tratados con tiouracilo por 328 clínicos, fué efectuado por Van Winckle; y demostró que la mencionada droga resulta efectiva contra el hipertiricismo del tipo tóxico difuso o nodular, pero no es de valor en el bocio simple. El dosaje óptimo es de 0,40 grs., diarios inicialmente, después que los síntomas están controlados o el metabolismo basal dentro de los límites normales, debe reducirse a 0,10 e 0,20 grs. por día. Su uso más indicado es en el preoperatorio e en pacientes en que la operación está contraindicada. Muchos enfermos particularmente los que han recibido, yodo



con anterioridad, no responden de inmediato al  
tiouracilo por lo que la medicación debe continuar  
se de 30 ó 100 días antes de concluir que es in-  
perante. Bartels y Boll, expusieron su experien-  
cia personal con el uso del tiouracilo en el tra-  
tamiento preoperatorio de 400 hipertiroideos de  
grado severo. De ésta cantidad, 338 fueron clasi-  
ficados como hipertiroideos y 62 como bocios tóxi-  
cos adenomatosos. La droga se suministró en do-  
sis diaria total de 0,60 grs. En término genera-  
les fué necesario un día de tratamiento por cada  
porcentaje de elevación del metabolismo basal, aun-  
cuando reconocen que el tratamiento debe ser indi-  
vidualizado. La droga debe emplearse hasta obte-  
nerse un completo control preoperatorio del hiper-  
tiroidismo. En la operación, la glándula fué en-  
contrada más blanda y vascularizada cuando se dió  
solo tiouracilo dificultad que fué subsanada cuan-  
do se administró lugol simultáneamente. En 35 ca-  
sos hubo disminución de la serie blanca, fiebre,  
erupciones cutáneas, edema de la piel e hinchazón  
de las glándulas salivales. Los recuentos diferen-  
ciales se repitieron con 7 y 10 días de intervalo.  
Cuando sobreviene agranulocitosis se efectuó enér-

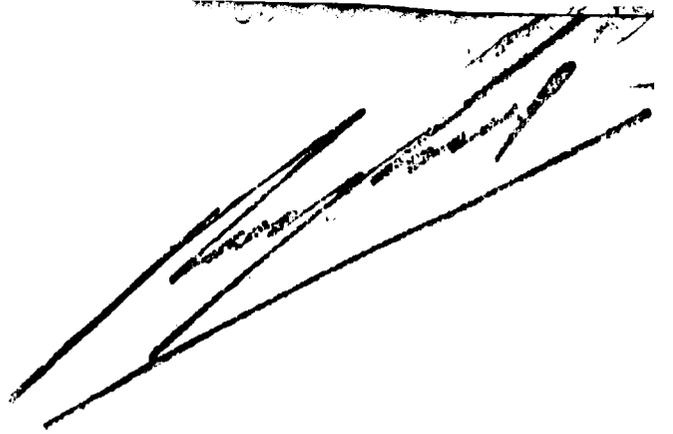


gice tratamiento penicilínico como protección contra la infección. Los autores resumen en la siguiente forma las ventajas de la tiouracileterapia: el paciente se restaura a la normalidad antes de la tiroidectomía; se elimina la necesidad de operar en varias etapas; se ha abolido prácticamente la mortalidad y, finalmente, el curso postoperatorio de los pacientes fué menos tormentoso.

Registraron sólo una muerte por agranulocitosis.

Rose y Mc Connell, trataron 35 pacientes hipertiroideos con tiouracilo. De ellos, 16 mostraron una remisión siguiendo a la suspensión de la droga. Un grupo de 13 pacientes se comportó así: 9 se mantuvieron en remisión con la administración de una pequeña dosis de 0,10 grs. a 0,20 grs. diarios, recidivando cuando se suspendió la droga; el periodo terapéutico más largo fué de 19 meses.

Dos pacientes recidivaron cuando la dosis se redujo a 0,20 grs. y dos fueron mantenidos con pequeñas dosis, sin experimentar recidivas. Un tercer grupo de 6 pacientes no mostró respuesta satisfactoria en periodo de 7 á 15 meses. Finalmente 3 de los enfermos leucepenias

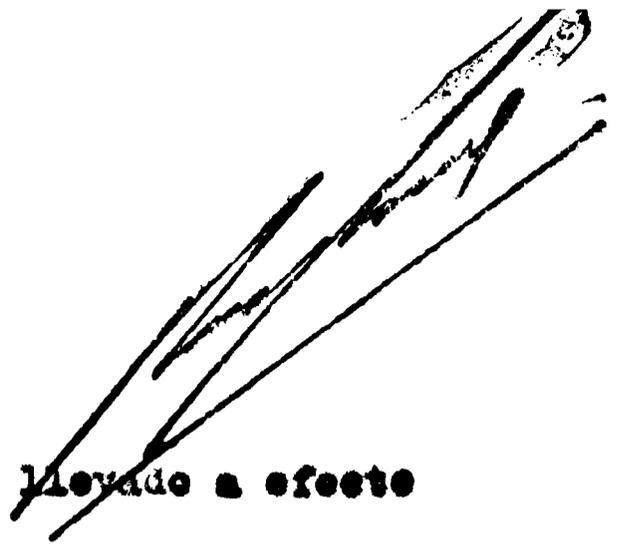


con un número menor de 4.000 elementos por m m.

Los buenos resultados hallados por los autores con el tiouracile los alientan en el uso de preparados menos tóxicos como el 6 - propiltiouracilo, en unión de pequeñas dosis de yoduro de potasio.

Continuando sus estudios con derivados de la tiourea, Williams y Kay, establecieron que en aquellos pacientes que recibían más de 100 mg. de 6 - propiltiouracile por día, la concentración de dicho compuesto en la sangre fué mayor que la del tiouracile dado en dosis equivalentes. En cambio no hubo diferencia significativa cuando el dosaje fué inferior a 100 mg. cuando cualquiera de las drogas fué dada en dosis de 50 mgs. diarios, solo una pequeña cantidad fué encontrada en la sangre después de 30 minutos y ninguna después de 2 horas. En un enfermo tratado con tiouracile, que murió subitamente, la cantidad de droga hallada varió mucho en los diversos tejidos y líquidos; la mayor concentración se vió en adrenales, ovarios, bazo e hígado. La concentración en tiroides fué similar a la de la sangre.

Otro estudio comparativo de la efectividad



de la droga antitireoidea ~~fue~~ llevado a efecto por Williams. En orden de frecuencia ~~de~~ decreciente la mayor actividad fue ejercida por los siguientes compuestos: 6 - propiltiouracilo, 6- ciclopropil<sub>1</sub>tiouracilo, 6 - isobutiltiouracilo, 6- metiltiouracilo, ertefenilenetiourea, tietimine y aminotia<sub>1</sub>sol.

El tiouracilo puede ubicarse después de 6 mg<sub>1</sub> metiltiouracilo.-

El orden de conveniencia de las drogas es semejante al de potencia, con excepción de la ertefenilenetiourea, que causa reacciones tóxicas mas frecuentes que las otras drogas.

La psicoterapia es un buen elemento en ciertos casos para éstos enfermos.-

Wilson y Goodwin , resúmen su experiencia con el propiltiouracilo en el tratamiento de 16 pacientes con tirotoxicosis, afirmando que la droga es aproximadamente cuatro veces mas potente que el metiltiouracilo; la mejoría se registra con igual rapidez para ambos y la dosis de mantenimiento es ligeramente mayor con el primero. En un paciente observaron ligeros efectos tóxicos en la piel después de 7 semanas de tratamiento



con propiltiouracilo. Concluyen sosteniendo que no hay evidencia alguna respecto de las ventajas del propiltiouracilo sobre el metiltiouracilo.

Revena, comunicó sus resultados con el propiltiouracilo en 54 observaciones de tiretoxicosis.

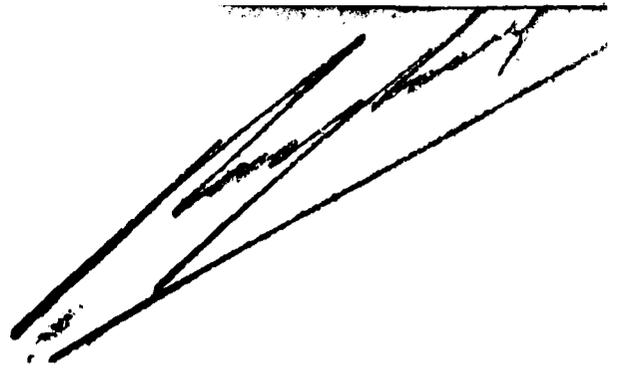
La dosis inicial adecuada es de 50 a 75 mg. diarios y la dosis de mantenimiento es de 25 a 50 mgs. por día. La acción antitiroidea es menor que la del tiouracilo. El autor extrae de su estudio que el propiltiouracilo tiene alrededor de cinco veces más actividad que el tiouracilo a igual dosis, con poca o ninguna desventaja de este último. No ha hallado evidencias de reacciones tóxicas sobre la sangre o los tejidos hematopoyéticos en la serie por él estudiada. Los recuentos de sangre fueron hechos cada semana al principio y cada 2 a 4 semanas después. En ningún caso hubo leucopenia, granulocitopenia o anemia.

El promedio de la respuesta del metabolismo basal de los pacientes tireotóxicos tratados con esas drogas es menos de 1 % cada 2 días, en contraste con una caída 2 veces mayor de la tasa metabólica comunicada por otros autores. La in-



evidencia de reacciones tóxicas fué menor con el propiltiouracilo pero esas reacciones pueden incrementarse considerablemente si el dosaje es aumentado. La dosis de 150 mgs. es el máximo satisfactorio para esa droga .

Lawson y Rimington, admiten que el tioracilo y más especialmente el propiltiouracilo, han demostrado sus valiosos recursos en el tratamiento de hipertiroidismo, pero tienen la desventaja que pueden determinar fenómenos tóxicos. Tomando como hipótesis de trabajo el hecho de que todos los síntomas de órden tóxico han sido debidos al uso de sustancias extrañas al organismo animal, se consideró la posibilidad de que la ergetioneína (metil betaina de 2 - tiorhistidina), constituyente normal de la sangre y perteneciente al mismo grupo químico que las drogas hasta aquí estudiadas, fuera tomada como materia de investigación. La ergetioneína estudiada por los autores fué aislada de cornesuelo de centeno, observándose que cuando se administra subcutáneamente a ratas, ejerce una actividad antitiroidea comparable a la del tioracilo. En la actualidad está siendo



estudiado su uso terapéutico en mérito a su baja incidencia de toxicidad.

Según la propia experiencia . Jackson, establece un cotejo entre los métodos quirúrgicos y médicos para el tratamiento del hipertiroidismo extrayendo como conclusión que hasta ahora ninguna droga ha podido superar los resultados de una tiroidectomía realizada con éxito. Reconoce no obstante que esta intervención no evita recidiva en por lo menos el 10% de los casos, razón ésta que propulsó las investigaciones en procura de una droga de efectiva acción antitiroidea. Tal propósito pareció convertirse en realidad con el descubrimiento de Astwood en 1943. Desde entonces el tioracilo fué usado en miles de pacientes, habiéndose descrito, pese a cuidadoso control clínico, más de 30 muertes por agranulocitosis. De cualquier forma, el tioracilo ha mostrado ser un valioso aporte complementario de la cirugía en el tratamiento de ciertos bocio tóxicos. El autor ha usado en 50 casos el tioracilo a la dosis de 0,10 grs. 3 veces al día dosis que a menudo es duplicada. Tan pronto como lo indiquen la evolución clínica y las determinaciones del metabolismo

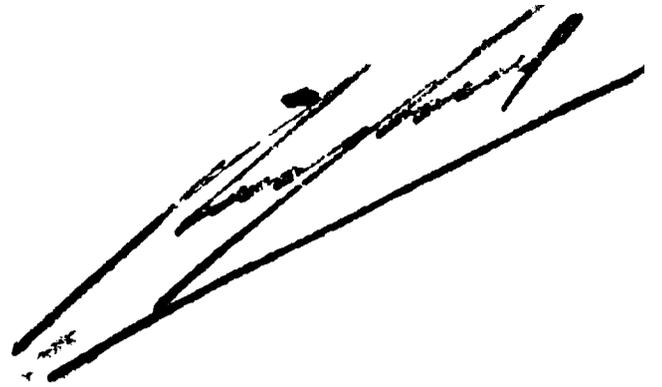


basal se llega a una dosis de mantenimiento de 0,20 grs. diarios.

Ultimamente se emplea el propiltiouracilo droga menos tóxica pero con la cual conviene tomar análogas precauciones, que las adaptadas con el tiouracilo. Se usan tabletas de 25 mgs; siendo de la dosis médica una antes de cada comida y una al acostarse.

Se asoció en el tratamiento del bocio exoftálmico 64 mg. diarios de tireoides resecaada con 0,60 grs., de tiouracilo por día y se comparó los resultados obtenidos con otro grupo de pacientes a los que se dió tiouracilo con yodo. La vascularización de la glándula al ser intervenidos los enfermos fué igual a la de los tratados con tiouracilo y yodo. La involución de la glándula fué muy satisfactoria con el agregado de extracto de tireideo, por lo que se estima que éste método reúne ventajas apreciables en el preoperatorio de los enfermos tirotóxicos.

En el preoperatorio el tiouracilo aventaja al yodo, pudiendo postergarse la operación sin detrimento cuando una infección u otra contingencia lo indiquen.

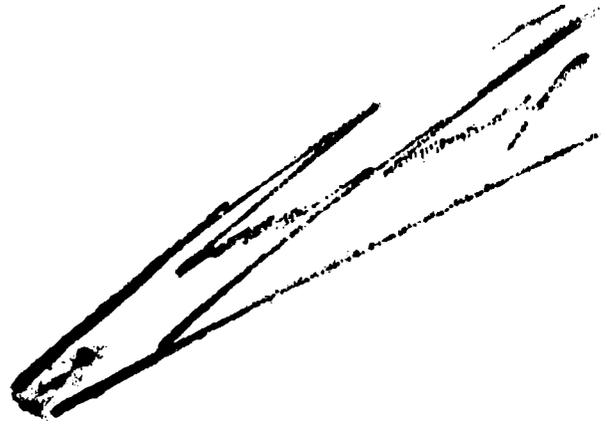


La excesiva vascularización resultante puede ser evitada, suspendiendo el tiouracilo 10 a 12 días antes de la operación y dando yodo en ese período. En personas jóvenes se prefiere la tiouracilo-terapia a la intervención.

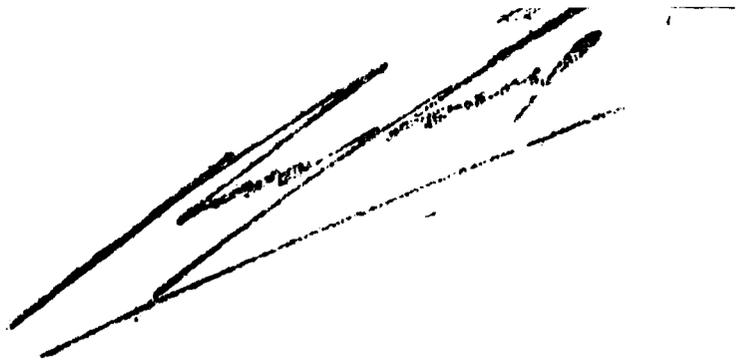
Battre y colaboradores, estudiaron la acción de tiouracilo en algunas cardiopatías y comprobaron lo siguiente: de 6 pacientes con hipertiroidismo y síndrome anginoso, cinco mejoraron; en dos con hipertiroidismo, e insuficiencia cardíaca congestiva, ésta desapareció con el tratamiento preoperatorio con tiouracilo, una mejoría semejante se obtuvo en una cardiopatía reumática asociada a hipertiroidismo; finalmente, en una paciente con hipertiroidismo, síndrome anginoso y crisis de taquicardia paroxística, desapareció toda sintomatología cardiovascular 24 horas después del tratamiento con 0,20 grs. diarios de tiouracilo.

Williams y Janney se han ocupado del tratamiento del hipertiroidismo con tiouracilo en niños.

Destacan la posibilidad de que el cuadro mejore cuando transcurra la crisis de la adolescencia.



cia. Por la importancia de la hormona tireidea en el normal desarrollo del niño, todos los pediatras están de acuerdo en aconsejar un ensayo de tratamiento médico controlado cuidadosamente antes de considerar la intervención quirúrgica. Es aconsejable un reposo mas o menos completo, dieta hipercalórica y rica en vitaminas, prohibirse el cacao, y bebidas con kola. Junto a esas medidas generales se han empleado diversas drogas: el yodo ha sido de valor en un pequeño porcentaje de casos; han sido usados también la quinina, barbitúricos y prostigmina. Actualmente el tioracilo, propiltioracilo y yodo radiactivo ofrecen mayores posibilidades de éxito. En 6 niños hipertireoides entre 7 y 14 años de edad, dieron tioracilo a una dosis inicial de 0,20 y 0,40 grs diarios, la de mantenimiento 0,05 y 0,10 grs. por día aumentando e disminuyendo la dosis según los requerimientos y la respuesta a la droga. Suponen los autores que la tioraciloterapia puede permitir una remisión sintomática que permita el control de hipertireoidismo hasta el período más estable de la adultez.



Aún cuando el desarrollo de las drogas antitiroideas significó un gran adelanto en la terapéutica del hipertiroidismo, ninguna de ellas hasta el presente constituye una respuesta final al problema.

De los tirocinhibidores, el propiltiouracilo ha acreditado su valor; produce menos reacciones tóxicas que el tiouracilo, si bien no está totalmente exento de peligros. Está demostrado que cuando esta droga se usa para el tratamiento médico exclusivo, una remisión permanente ocurre en más de la mitad de los pacientes si el metabolismo basal es mantenido a niveles normales por lo menos 1 año antes de ser interrumpida la medicación.

Cuando el propiltiouracilo es empleado en el preoperatorio, posee la gran ventaja sobre el iodo, en que los enfermos van a la operación con una tasa metabólica normal. Como resultado de ello, la mortalidad operatoria ha caído a niveles despreciables.

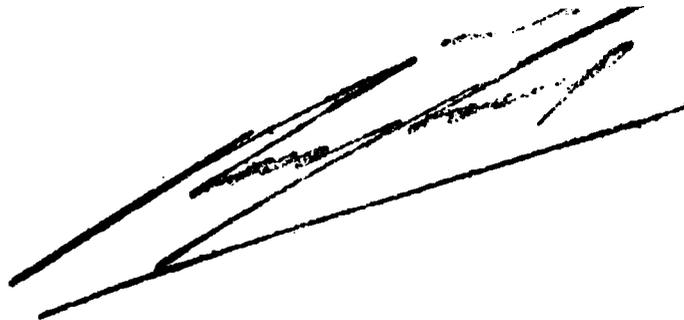
Actualmente se aconseja dar propiltiouracilo hasta que el metabolismo se normalice, agregando de iodo la semana precedente a la intervención.



Bartels condensa su experiencia con las drogas an  
titiroideas afirmando que la preparación de los  
pacientes hipertiroideos con los tiroinhibidores  
de síntesis, seguida de tiroidectomía, ofrece la  
mejor perspectiva de restaurar la salud en el más  
corte período de tiempo y con menores riesgos.

La dosis diaria efectiva de tiouracile y  
pretiltiouracile es de 600 y 200 mgrs. respectiva  
mente. Siendo la incidencia de reacciones tóxicas  
de 9% para el primero y 1,6 % para el segundo, és  
te constituye la droga de elección. Administrada  
con cautela, las tirdrogas hacen descender la  
tasa metabólica de todos los pacientes con hiper-  
tiroidismo, apaciguando la totalidad de los síntom  
as con excepción de la propulsión ocular.

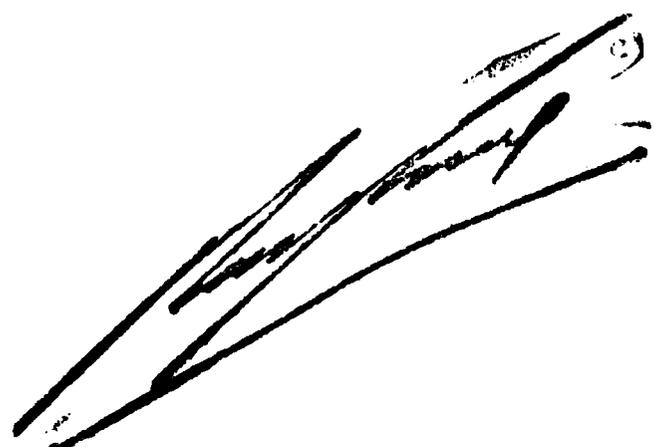
Los casos de hipertiroidismo mediano, con li  
gero agrandamiento tiroideo, pueden dar como re-  
sultados remisiones prolongadas después del tratam  
iento antitiroideo, por lo contrario en casos  
severos de hipertiroidismo con grandes bocios, la  
frecuencia de remisiones prolongada es menor y la  
indicación quirúrgica se impone. La preparación p  
previa con estas drogas ha reducido mucho la mor-  
talidad, eliminando las reacciones postoperatorias.



La preparación preoperatoria es excelente con el tiouracilo y derivados y los accidentes de la medicación, cuando la técnica general del tratamiento se conduce con prudencia, son insignificantes y la operación debe practicarse tan pronto se consiga la remisión y sin pretender prolongar ésta, a fin de evitar los efectos tóxicos sobre la serie blanca.

Hinsworth propone el siguiente esquema de rutina para el tratamiento médico de la tirotoxicosis: el paciente es puesto en cama, suministrando sedantes y metiltiouracilo en dosis de 100 mgrs. 2 veces al día. Si existe compresión traqueal, el bocio es grande e retroesternal o bien hay sospechas de malignidad debe indicarse la cirugía. En ausencia de tales manifestaciones se continuará el tratamiento con la mencionada droga hasta que el peso suba, el pulso se normalice y desaparezcan los síntomas subsidiarios de tirotoxicosis.

Una vez sobrevenida, después de 4 á 6 semanas, se reducirá la dosis a 50 mgrs. diarios, duplicándose en caso de resultar insuficiente. Habiéndose determinado la dosis necesaria, se man



tendrá a ese nivel por lo menos 12 meses; si el paciente continúa bien, se darán 50 mgs. día por medio por 3-6 meses y luego se suspenderá el tratamiento; Si la mejoría es dudosa se continuará el tratamiento.-

Con este proceder, un tercio de enfermos, tarde o temprano, recidiva. En tales casos la decisión dependerá en parte del paciente; si está de acuerdo de intentar una nueva serie de tratamiento, no hay razón para no hacerlo, pero si se resiste al control que demanda toda terapéutica tiouracílica, debe considerarse necesaria la operación.-

- - - -



## CONCLUSIONES

La conclusión que se obtiene del análisis de la evolución de los enfermos tratados con el tiouracile, constituye un verdadero progreso en la preparación preoperatoria del hipertiroidismo. Hoy se puede asegurar que el tiouracile y sus derivados, manejados con precaución, tienen ventajas sobre el yodo y puede sustituirlo como medicación preoperatoria. La administración por vía oral bajo forma de pequeña tableta facilita su administración.-

Como el objeto de la medicación preoperatoria es llevar al paciente en condiciones óptimas al acto quirúrgico, el tiouracile y derivados son de gran valor. En la gran mayoría de los casos, sólo es cuestión de tiempo, el entregar al cirujano un paciente en condiciones clínicas inmejorables después de la normalización del metabolismo basal, el aumento de peso, la disminución de la frecuencia del pulso y la mejoría completa del estado general.

Durante el tratamiento, aún en aquellos pacientes en los que no se producen fenómenos tó-



ricos, pueden manifestarse escapes del metabo-  
lismo y la llamada respuesta disociada.

Estos hechos pueden confundir al médico que  
ve como el cuadro empeora aparentemente. No debe  
sin embargo, interrumpirse la medicación, ya que,  
aunque estos fenómenos se presentan a menudo, so-  
lo son pasajeros.

El acto operatorio de estos enfermos trata-  
dos con tiouracilo y sus derivados es generalmen-  
te tranquilo; la objeción hecha por algunos ciru-  
janos sobre la excesiva congestión y friabilidad  
de la glándula es subsanada con el uso del iodo  
durante una semana previa a la operación y así  
los posibles inconvenientes desaparecen, ya que  
la glándula disminuye su vascularización y su con-  
sistencia aumenta.-

El post-operatorio de éstos enfermos es  
muy superior al de los tratados con yodo.-

Su acción cuando se la compara con la del  
yodo ofrece sin embargo, algunas desventajas que  
es de importancia señalar. En términos generales  
la duración del tratamiento médico preoperatorio  
es más larga que con el yodo, lo que sin duda  
representa un problema para los pacientes hospi-



talizados. Sin embargo el tiempo de hospitalización puede reducirse cuando, llegado el paciente a una franca mejoría se lo continúa tratando ambulatoriamente.-

La mayor desventaja del uso del tiouracile y sus derivados es sin duda la aparición de fenómenos tóxicos, pero según la estadística de varios autores con el empleo del propiltiouracile se ha reducido a un mínimo las reacciones tóxicas.

No conviene, sin embargo, administrar la droga sin tener la plena seguridad de vigilarlo constantemente. Los enfermos que requieren mayor atención durante el tratamiento, son aquellos con antecedentes hepáticos y los de edad avanzada.

No puede decirse que con el uso de ésta droga se ha llegado a una solución integral del problema del tratamiento del hipertiroidismo; Se ha dado un gran paso, indudablemente y no es aventurado decir, ahora que el camino está trasegado, que la curiosidad de los que investigan dará nuevos elementos, para que la naturaleza nos entregue sus secretos.-

-----



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Del Castillo E.B.† Galli Mainini C.; Finocchio R. Iachettis.- y Staffieri J.- El tiouracilo como tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo- Medicina. Marzo 1946, T.VI- N°3 -
- 2) Dr. M.D. Dunlop.- Jornada Médica. Febrero 1949 pág. 101 N° 21. Tiouracilo.-
- 3) J. C. de Oya.- Revista Clínica Española. Tratamiento del hipertiroidismo Tomo 12 N° 3 - pág. 201.-
- 4) Surgery Gynecology and obstetrics 1947 Tomo I - pág. 350.-
- 5) Clute H. and Williams R. Tiouracilo en la preparación preoperatoria en las enfermedades tirotóxicas. Anales de Cirugía 1944 - 3, 1471.-
- 6) Francis D. Moore, M.D.; Donald N. Sweeny, Jr.B. D.; Oliver Cope, M.D. Rolon W. Rawson;.- Empleo del tiouracilo en la preparación operatoria de los hipertiroideos. De la clínica tiroidea del Massachusetts General Hospital, Boston Mass. Anales de Cirugía 1944 Agosto pág. 1119.-
- 7) P. L. Marisxi, O.E.Longo; Sosa Gallardo; J.A. Ferraris.- Tiouracilo, su comportamiento en la Clínica y en la experimentación La Prensa Médica Argentina Vol.XXXIV -



Julio , 194 N° 30 P.1355 -1947.-

- 8) Astwood E.B.; J. Pharmacol y Exper. Therap.  
1943, 78 - 79.-
- 9) Paterson Brown K.- Treatment of thyrotoxicosis.  
Lancet, 253, 517, 1947.-
- 10) Foss H.L. And Khinger H.M.- Hyperthyroidism,  
without goiter. Pennsylvania Med.  
Jour., 50, 591- 1947.-
- 11) Macht M. B. and Herschfus J. A.- Lymphadenopa-  
thy in thiouracil therapy *Sinclair*  
ti Jour. Méd. 28:235, 1947.-
- 12) Batro A. Pietrafesa E. R. y Canino E.- El  
tiouracile en algunas cardiopatías  
Rev. A.M.A., 61:761, 1947.-
- 13) Berg J.A.G.- Thyrotoxic crises during treatp  
ment with antithyroid substances  
Neder, Tijds. V. Geneesk; 91:  
1060, 1947.-
- 14) Williams L.P. And Janney F.R.-Thiouracil in  
childhood hyperthyroidism. Jour.  
Pedit., 30:371, 1947.-
- 15) Thompson W.O.- Endocrine problems during ado-  
lescence. Med. Clin. North Amer.  
32: 140, 1948.-
- 16) Thompson W.O.- What's new in Endocrinology Jour.  
A.M.A. , 136: 314. 1948.-
- 17) Bertels E. C.- Thiouracil and allied drugs in  
hyperthyroidism. New England  
Jour. Meicine, 238: 6, 1948 .-
- 18) Marañón J.- Mi experiencia personal en el tra-  
tamiento del hipertiroidismo por



el tiouracilo y sus derivados. Pro-  
gresos de Terapéutica Clínica 1:  
125, 1948.-

- 19) Marques de Assis L., Botura C., Mattar E.,  
Lôpes de Almeida A.- Tratamiento del hipertiri-  
roidismo pelo tiouracil,  
metiltiouracil e propil-  
tiouracil. Rev. Paulista  
de Med. 33: 261 - 1948.-
- 20) Harding F.E.- Propylthiouracil replaces thiou-  
racil, Ann. West. Med. and Surg  
2: 57 - 1948.-
- 21) Ulhoa Cintra A.B., Mattar E. Oliveira. H.L.  
Marques de Assis L., Botura C. e Flozi A.Z.  
Estudo comparativo dos resultados de tratamen-  
te de hipertireoidismo como tiouracil e como  
propiltiouracil, Rev. Paulista Med. 32:228,  
1948.-
- 22) Penick R.M.- The use of thyroid extract<sup>s</sup> with  
thiouracil in the preparation  
of the thyretoxic patient. Ann.  
Surg. 125:582. 1947.-
- 23) Hinawerth H.P.; Morgans M. E. and Trotter W.  
R.- Thyroidectomy and thiouracil in toxic goi-  
ter, Lancet, 1: 241 - 1947.-
- 24) Bertels E. G.- Thiouracil: remission e relap-  
se of hyperthyroidism after  
discontinuing its use. Anner.  
J. Med; 2:150 - 1947.-
- 25) Crile G.- Treatment of hyperthyroidism. Michi-  
gan St. Soc. Jour. 46: 377 - 1947.-
- 26) Dunlop D.M.- Treatment of thyretoxicosis,



Lancet, 253:517, 1947.-

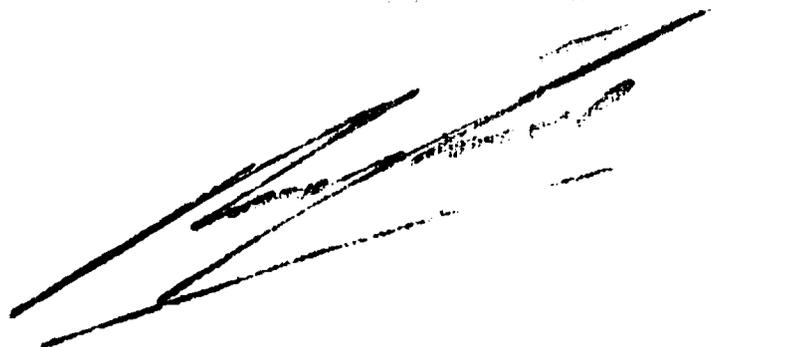
- 27) Goldman B., Weaver J. D. and Ralston E.K.  
Thiouracil and iodine. Surg. Gy-  
nec. and Obst. 84:583 - 1947.-
- 28) Morgans H.E.- Toxic effects of thiourea, thiou-  
racil, methylthiouracil and ami-  
nothiazole in thyrotoxicosis.  
Lancet, 1: 519-1947.-
- 29) Astwood E.B.- Surgery, 1944, 16, 679.-
- 30) Campbell, E. Brown, D. y Emmett. J. Biol.  
Chem. 1944. 15, 483.-
- 31) de Delbus, S. M. y Manzuoli J. Rev. Asoc. Med.  
Argent. 1944. 574, 1157.-
- 32) Galli Mainini C.- Endocrinology 1941 - 29, 674
- 33) González, Sabathid, L. y Solis J., Medicina  
1945. 5, 265.-
- 34) Marine, D., Bauman, E.J. Spence, A. W. y Cipra  
A.- Proc. Soc. Exper. Biol. y Med.  
1932, 29, 772.-
- 35) Rawson R.W. Tannheimer J.F. y Peacock W.- En-  
docrinology, 1944, 34, 245.-
- 36) Williams R. H. y Kendall, E. C.- Arch. Int.  
Med. 1943 72, 185.-
- 37) Williams R. H. J.Clin. Endocrinole 1944-4, 385
- 38) Longo O.F.; Ferraris A. y Herrero J.- Thioura-  
cilo (Deracil) en la tirotoxicosis  
Bol. Sociedad de Cirugía de Córdoba  
1946, VII - 1.-
- 39) Solis J.- Empleo de Thiouracilo en dos casos  
de tirotoxicosis, Revista Méd. de  
Rosario, 1945 pág. 422.-



- 40) Cabarroa A. y H. V. Caino.- El tiouracilo y el metiltiouracilo en el tratamiento del hipertiroidismo. Rev. Méd. de La Plata 1947 pág.104.
- 41) Jauregui G.R., Cullen, M. y Abinsanie. El tiouracilo en el tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo. El día médico. 1945,28, 699.-
- 42) Oya, J. C.- Estudio actual del tratamiento del hipertiroidismo con nuevos fármacos. La Prensa Médica Arg. 1946 - 22, 1151.-
- 43) Gabilone, J.L. and Kert, M. J. Sensibilidad al tiouracilo J.A.B.A. 1944,124, 8, 504.-
- 44) Curtis G. M. y Swenson R. E.- Tiouracilo - Su comparación con los resultados obtenidos mediante el procedimiento quirúrgico en el tratamiento del hipertiroidismo. Clínica Susaria. Año XIV-Nº 116. 30/VI/48.-
- 45) Luchetti S.- El empleo del tiouracilo en el hipertiroidismo. 4º Jornada de la Sociedad Arg. de Cirujanos, Mendoza, 1945.-
- 46) Luchetti S.- El empleo del tiouracilo en el hipertiroidismo. La Prensa Médica Arg. 1945 1: 34.-
- 47) Hinsworth H.P.- Tirotoxicosis tratada con tiouracilo. Ext. The Lancet. 1943 465.-



- 48) Hinzworth H.P.- Discusión sobre el tiouracilo y tiourea en el tratamiento de la tirototoxicosis. Supl de la Semana Médica 1945. 3.-
- 49) Offativa A. y E. Truoco. El tiouracilo en el tratamiento del hipertiroidismo. Comunicado de la Soc. Arg. de Endocrinología y Enf. de la nutrición. Sec. del 6 de Oct. de 1944.
- 50) Staffieri J. J.- Tiouracilo Rev. Médica de Rosario - 1936-275.-
- 51) Jauregui J.- Tiouracilo - La Semana Méd. Arg. 1945.- 302.-
- 52) Kirtschera J. Aichberton.- Tratamiento del hipertiroidismo. La Prensa Méd. Arg. 1944, 2023.-
- 53) Evans G.; Flink E.- Terapéutica con tiouracilo en el hipertiroidismo. La Prensa Médica Arg. 1945, 27, 1300.-
- 54) Nussey A. Experiencia en el tratamiento del hipertiroidismo con tiouracilo. La Prensa Méd. Arg. 1945. 24: 1128.-
- 55) Clute H. and Williams R.- Tiouracilo en la preparación preoperatoria de enfermos tirotóxicos. Anales de Cirugía 1944 - 3, 1479.-
- 56) Nussey A.- Tratamiento del hipertiroidismo con tiouracilo. La Prensa Méd. Arg. 1945. XXXII, 47, 2, 331.-
- 57) Cambell D., Landgrebe F. y Morgan F.- Farmacología y modo de acción de la

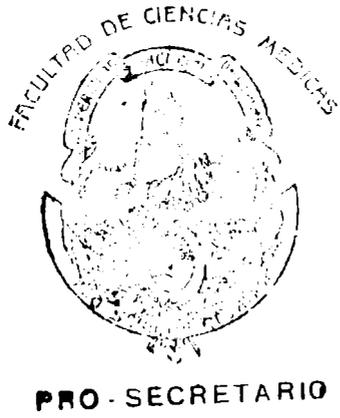


- tiourea . Semana Médica. 1944-918.-
- 58) Baird R. W.- Treatment of hyperthyroidism. N. England J. Med., 236: 550-1947.-
- 59) Lahey F. H.- Surgery of hyperthyroidism. Lancelot, 253: 512, 1947.-
- 60) Lahey F. H.- Surgery of the thyroid gland. N. England J., 236: 46, 1947.-
- 61) Editorial.- Thiouracil derivatives in hyperthyroidism. J. A. M. A., 133:544-1947
- 62) Bertels E. C. and Bell G. O.- Thiouracil preoperative use in 400 patients with severe hyperthyroidism. West J. Surg. 55: 39, 1947.-
- 63) Rose E. and Mc Connell J.- Thiouracil in thyrotoxicosis. Amer. J. Med. Sc. 74 213, 1947.-
- 64) Williams R. H. and Kay G. A.- Thiouracils and thioureas. Arch. Int. Med. 80: 37, 1947.-
- 65) Williams R. H.- Antithyroid drugs. Arch. Int. Med. 80: 11, 1947.-
- 66) Wilson A. and Goodwin J.- Treatment of thyrotoxicosis with prepylthiouracil. Lancet, 1: 669, 1947.-
- 67) Reveno W. S.- Prepylthiouracil in thyrotoxicosis. J. A. M.A. 133, 1190,1947.
- 68) Mc Gavaack T. H., Gerl A.J. Vogel K. and Schutner S.- Clinical comparison of effectiveness of t - n-propylthiou racil and 2 - thiouracil as antithyretoxic agents. Amer. Jour. Med. 2: 131. 1947.-



- 69) Spubler O.- Thioimidil in der behandlung de hyperthyreose. Schweiz. Mediz. Wochen, 77: 275, 1947.-
- 70) Soler Blanco C.- Tratamiento del hipertireoidismo Rev. Clin. Esp. 1947.-
- 71) Lawson A. and Rimington O.- Antithyroid activity of ergothioneine. Lancet, 1: 586, 1947.-
- 72) Tachella.- Costa A.- Propiltiouracilo en el hipertireoidismo. Rev. A.M.A. 62: 314  
1948.-
- 73) Kjerulf . Jensen K. and Meulengracht E.- Some experiences with propylthiouracil in the treatment of grave's disease "Acta Med. Scand Supplem." 206:304  
1948.-
- 74) Meulengracht E., Kjerulf - Jensen and Schmidt K.- Continuous treatment with methylthiouracil in thyrotoxic goiter Acta Méd. Scand. Supplem, 206, 293, 1948.-
- 75) Frisk A. R.- Treatment of hyperthyroidism and heart failure with methylthiouracil. Acta Med. Scand. Supplem., 206: 284, 1948.-

~~Van (83) Rojas~~  
~~cau~~



~~Rafael G. Rosa~~  
RAFAEL G. ROSA  
PROSECRETARIO  
237-44