

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Posición actual de los antitiroideos de sínte-  
sis y del iodo radiocactivo en el tratamiento  
del hipertiroidismo.-

Padrino de Tesis:

Dr. Arturo Cabarro

Tesis de Doctorado

de:

Jorge Horacio Allan

- Año 1951 -

MINISTERIO DE EDUCACION  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

RECTOR: Prof. Dr. Luis Irigoyen

VICERRECTOR:  
Dr. Pedro Guillermo Paternosto

SECRETARIO: GENERAL INTERINO:  
Don: Victoriano F. Luaces

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:  
Don: Rafael G. Rosa

CONTADOR GENERAL: Horacio K. Blake

- - - - -

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

Prof. Dr. José F. Molfino

Prof. Dr. Pedro Guillermo Paternosto

Prof. Dr. Carlos María Harispe

Prof. Dr. Horis del Prete

Prof. Dr. Benito Perez

Prof. Dr. Eugenio Mordegli

Prof. Silvio Mangariello

Prof. Arturo Cambours Ocampo

Ingeniero Carlos Pascali

Dr. Obdulio F. Ferrari

Ing. Agr. René R.E. Thiery

Ing. Agr. José María Castiglioni

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES:

DECANO:

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

VICEDECANO:

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

SECRETARIO:

Prof. Dr. Flavio J. Briasco

Oficial Mayor a Cargo de Prosecretaría

Sr. Rafael Lafuente

- - - - -

CONSEJO DIRECTIVO

Prof. Dr. Diego M. Argüello

Prof. Dr. Inocencio F. Canestri

Prof. Dr. Roberto Gandolfo Herrera

Prof. Dr. Alberto Gascón

Prof. Dr. Rómulo R. Lambre

Prof. Dr. Víctor A.E. Bach

Prof. Dr. Victorio Nacif

Prof. Dr. Enrique A. Votta

Prof. Dr. Herminio L.M. Zatti

- - - - -

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rophille Francisco

" Greco Nicolás V.

" Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M.- Cl.Oftalmológica

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

" Bianchi Andrés C.- Anatomía y F.Patológicas

" Caeiro José A.- Patología Quirúrgica

" Canestri Inocencio F.- Medicina Operatoria

" Carratalá Rogelio F.- Toxicología

" Carreño Carlos V.- Higiene y Medicina Social

" Cervini Pascual R.- Cl. Pediátrica y Pueric.

" Corazzi Eduardo S.- Patología Médica Ia.

" Christmann Federico E.B.- Cl. Quirúrgica IIa.

" D'Ovidio Francisco R.E. - P.y Cl.de la Tuberc.

" Errecart Pedro L.- Cl. Otorrinolaringológica

" Floriani Carlos.- Patasitología

" Gandolfo Herrera Roberto I.- Cl. Ginecológica

" Gascón Alberto.- Fisiología y Psicología

" Girardi Valentín C.- Ortopedia y Traumatología

- Dr. González Hernán D.- Cl.de Enf.Infec. y P.T.
- " Irigoyen Luis.- Embriología y H. Normal
- " Lambre Rómulo R.- Anatomía Ia.
- " Loudet Osvaldo.- Cl. Psiquiátrica
- " Lyonnet Julio H.- Anatomía IIa.
- " Maciel Crespo Fidel A.- Semiología y Cl. Prop.
- " Manso Soto Alberto E.- Microbiología
- " Martínez Duego J.J.- Patología Médica IIa.
- " Mazzei Egidio S.- Cl. Médica IIa.
- " Montenegro Antonio - Cl. Genitourrológica
- " Monteverde Victorio.- Cl. Obstétrica
- " Obiglio Julio R.A.- Medicina Legal
- " Othaz Ernesto L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Rivas Carlos I.- Cl. Quirúrgica Ia.
- " Rossi Rodolfo.- Cl. Médica Ia.
- " Sepich Marcelino J.- Cl. Neurológica
- " Uslenghi José P.- Radiología y Fisioterapia
- " Echave Dionisio.- Física Biológica

- - - -

PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Aguilar Giraldes Delio J.- Cl. Pediatría y  
Puericultura.
- Dr. Acevedo Benigno S.- Química Biológica
- " Andieu Luciano M.- Cl. Médica Ia.
- " Barani Luis Teodoro.- Cl. Dermatosifilográfica

- Dr. Bach Víctor Eduardo A.- Cl. Quirúrgica Ia.
- " Baglietto Luis A.- Medicina Operatoria
- " Baila Mario Raúl.- Cl. Médica Ila.
- " Bellingi José .- Pat. y Cl.de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J.- Pediatría y Puericultura
- " Calzatta Raúl V.- Semiología y Cl. Proped.
- " Carri Enrique L.- Parasitología
- " Cartelli Natalio.- Cl. Genitourológica
- " Castillo Odena Isidro.- Ortopedia y Traumatol.
- " Ciafardo Roberto.- Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcides L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio.- Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I.- Cl. Neurológica
- " Chescotta Néstor A.- Anatomía Ia.
- " Dal Iago Héctor.- Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio E.A. Higiene y M. Social
- " Dragonetti Arturo R.- Higiene y M. Social
- " Dussaut Alejandro.- Medicina Operatoria
- " Dobric Beltrán Leonardo L.- Pat. y Cl.de la tu  
berculosis.-
- " Fernández Audiçio Julio César.
- " Fuertes Federico.- Cl.de Enf.Infec. y P. T.
- " Garibotto Román C.- Patología Médica Ila.
- " García Olivera Miguel Angel.- Medicina legal

- Dr. Giglio Irma C.de- Cl. Oftalmológica
- " Giroto Rodolfo.- Cl. Genitourológica
- " Gotusso Guillermo O.- Cl. Neurológica
- " Guixa Héctor Lucio.- Cl. Obstétrica
- " Gorostarzá Carlos María C.- Anatomía Iia.
- " Ingratta Ricardo N.- Cl. Obstétrica
- " Imbriano Aldo Enrique.- Fisiología Psicología
- " Lascano Eduardo Florencio.- Anatomía y F. Pat.
- " Logascio Juan.- Patología Médica Ia.
- " Loza Julio César,- Higiene y M. Social
- " Lozano Federico S.- Cl. Médica Ia.
- " Mainetti José María.- Cl. Quirúrgica Ia.
- " Manguel Mauricio-Cl. Médica Iia.
- " Marini Luis C.- Microbiología
- " Martínez Joaquín D.A.- Semiología Y Cl. Proped.
- " Matusevich José.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Meilij Elías - Pat. y Cl.de la Tuberculosis
- " Michelini Raúl T.- Cl. Quirúrgica Iia.
- " Morano Brandi José F.- Cl.Pediátrica y Pueric.
- " Moreda Julio M.- Radiología y Fisioterapia
- " Nacif Victorio.- Radiología y Fisioterapia
- " Naveiro Rodolfo.- Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo.- Pat. Médica
- " Pereira Roberto F.- Cl. Oftalmológica

- Dr. Prieto Elías herberto.- Embriología e H. Normal
- " Prini Abel.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Penín Raúl P.- Cl. Quirúrgica Ia.
- " Polizza Amleto.- Medicina Operatoria
- " Ruera Juan.- Patología Médica Ia.
- " Sánchez Héctor J.- Patología Quirúrgica
- " Taylor Gorostiaga Diego J.J.- Cl. Obstétrica
- " Torres Manuel M. del C.- Cl. Obstétrica
- " Trinca Saúl E.- Cl. Quirúrgica IIa.
- " Tau Ramón.- Semiología y Cl. Propedéutica
- " Tosi Bruno.- Cl. Oftalmológica
- " Tropeano Antonio.- Microbiología
- " Tolosa Emilio.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Vanni Edmundo O.F.U.- Semiología y Cl. Proped.
- " Vázquez Pedro C.- Patología Médica IIa.
- " Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica
- " Zabudovich Salomón.- Cl. Médica IIa.
- " Zatti Herminio L.M.- Cl. de Enf. Infec. y P. T.
- " Rosselli Julio.- Cl. Pediátrica y Puericultura
- " Schapesnik Fiñel.- Cl. Médica IIa.
- " Caino Néctor Vicente N.- Cl. Médica Ia.
- " Cabarro Arturo.- Cl. Médica Ia.
- " martini Juan Livio.- Cl. Obstétrica

- 9 -

- A mis Padres -



- Al Dr. Horacio J. Dorado -

Posición actual de los antitiroideos de síntesis  
y del iodo radio activo en el tratamiento del hi-  
peritiroidismo.

Iodo en el tratamiento del hipertiroidismo

Couët de Ginebra fué probablemente el prime  
ro en usar el iodo en el tratamiento del hipertiroidismo,-

Anteriormente se habían usado esponjas y alg  
as marinas quemadas y fué éste autor quien descu  
brió que el principio activo era el iodo, pues lo  
describe en sus memorias de 1820. Se piensa que lo  
usaba en el bocio endémico y también en hipertiroidismo, en los cuales obtenía sorprendentes re-  
ducciones y hasta la desaparición de los síntomas  
de la enfermedad.

Plummer en el año 1923 comienza a usar el  
iodo en forma racional, obteniendo grandes resul-  
tados, sobre todo en el preoperatorio del hipertiroidismo.

La acción del iodo se ejerce sobre la glán-  
dula y no sobre la hormona tiroidea, pues el au-  
mento de la concentración del iodo en sangre, al-  
tera la actividad de la glándula y nó la de la

hormona circulante; ésto nos revela la falta de acción del iodo en las personas normales, a las cuales se les administra la hormona.

La respuesta al iodo, cuando se hace en un bocio tóxico, al cual no se le ha hecho nunca dicha medicación, o bien que ha habido un lapso de varias semanas sin hacerlo, si se administra una dosis mínima, se produce una respuesta progresiva, que requiere un plazo de 10 días por lo menos para alcanzar su máxima intensidad.

La respuesta sintomática, puede variar de una a otra persona, pero en general, es casi constante. Esta respuesta consiste en que ya a la primera dosis mejoran los síntomas generales de hipertiroidismo; así un enfermo hiperirritable se calma y hasta el psicópata retorna a la normalidad mental.

La disminución del temblor es manifiesto, así mismo desaparecen las palpitaciones y la inestabilidad vasomotora se regulariza.

En lo que respecta al metabolismo según Boothby y Rynearson (1935) dicen que en el hipertiroidismo el aumento del consumo de oxígeno, se debe a un estimulante peculiar, que es rápidamente descendido por la administración del iodo.

también desaparecen la sensación de calor y la sudoración.

La mejoría es tanto más notable cuanto más tóxico es el bocio, en cambio el enfermo que tiene síntomas medianos, la respuesta se hace esperar un tiempo más prolongado y no es tan manifiesta.

Otros síntomas, como son la diarrea e insomnio mejoran notablemente luego de instituida la medicación con iodo.

Los signos oculares generalmente varían poco o nada. Con el iodo, el bocio disminuye de tamaño pero aumenta su dureza; lo primero se debería a la reducción de su contenido en sangre y linfa y lo segundo al depósito de coloide.

La respuesta metabólica es semejante en general a la sintomática.

En general al metabolismo del paciente cuando se hace a su llegada al hospital siempre da una cifra mayor que cuando se obtiene después de haber sido sometido a reposo relativo; de éste podemos inferir que el reposo disminuye el metabolismo de base, o bien que el temor del paciente por ser el primero que es sometido, falsea las ci-

frases y entonces llegamos a la conclusión de que se deben desechar los primeros y comenzar a contar desde que el metabolismo se estabiliza.

Según Starr, Segall y Means de 42 pacientes tireotóxicos, 17 de consultorio externo y 25 internados, se observó que en más del 80% de los casos con una dosis diaria de 15 gotas de lugal, el metabolismo de base descendió, 3.5 puntos por día; partiendo de un término medio de + 48 % llegó a + 10 % en 11 días.

Después de una larga observación éstos mismos autores llegaron a la conclusión de que con la administración del iodo se produce una remisión brusca de los síntomas de hipertiroidismo; que es tan rápida y extensa como la tiroidectomía subtotal en algunos casos; que si se sigue administrando el iodo luego de un tiempo relativo, para cada caso en particular, después de haber obtenido su efecto máximo se produce un aumento del metabolismo conjuntamente con los demás síntomas del hipertiroidismo, es decir que no es posible suprimir permanentemente los síntomas.

En algunos casos la falta de efectos visibles se ha comprobado, no regresando ningún síntoma.

El metabolismo en la mayoría de los casos  $\chi$  llega hasta un estado cercano al entiroidismo cuando la droga es eficaz.

La respuesta anatómica, según Cattell (1925) cuando la tiroidectomía se realizaba en varios tiempos, comprobó en los bñcios hipertiroideos io dizados, el aumento del coloide y la disminución de la hiperplasia de la glándula, es decir lo que Marine llama "involución".-

Una vez que se deja de administrar iodo a un paciente, vemos que el retorno a los síntomas anteriores se hace con ~~la~~ misma rapidez con que retrogradaron cuando se comenzó a administrar dicha droga.

La continuación de la administración del io do puede o nó acompañarse de una intensificación del cuadro tirotóxico; para algunos autores el au mento del cuadro de hipertiroidismo en plena administración de la droga, se interpreta como un estado refractario a la misma; pero para otros no sería tal sino que se debería a que la evolución de la tireotoxicosis se hace con remisiones y recaídas y si la administración del iodo se hubiera hecho en el momento de la remisión, la respuesta sería optima, en cambio si lo tomara en un momento

de recaída la respuesta sería menor y hasta no se obtendría ninguna si la tirotoxicosis estuviera en rápido aumento.

La respuesta al iodo se obtiene en cualquier momento de la evolución mientras exista tirotoxicosis.

La cantidad de iodo diaria para elaboración de la hormona tiroidea, en un adulto, es de 0.2 mgrs, pareciendo entonces enormes las dosis de 200 a 400 mgrs. que se instituyen para profilaxis del bocio endémico.

Usando solución de un preparado de iodo por boca, se llegó a la conclusión de que 6 mgrs. de iodo por día, es la dosis más pequeña, capaz de producir una respuesta máxima en un hipertiroideo.

La dosis profiláctica del bocio endémico es 0.075 mgrs y la dosis mínima necesaria para producir efectos en el bocio tóxico es por lo tanto 100 veces mayor.

Estudiando los efectos de dosis mayores de iodo, ejemplo 90 gotas por día de solución de lugol, la respuesta es la misma, de ahí lo innecesario de las altas dosis.

La vía de administración del iodo, luego de estudios prolongados, se ha llegado a la conclu-

sión de que la óptima es la oral.

El compuesto de iodo que se administra, actúa, cualquiera sea su combinación química, usándose como mas común la solución de lugol.

Para muchos autores, Reforzo Membrives entre otros, el tratamiento con iodo debe considerarse anticurado, y al enumerar los inconvenientes de ésta clásica medicación recalca que entre las objeciones más importantes estaría el factor tiempo, así por ejemplo si el enfermo era sometido a la medicación con iodo y se lo hallaba en una onda de empeoramiento de la tireotoxicosis, la droga fracasaba en su acción y si se decidía operar al enfermo, se lo hacía con un metabolismo de + 20% a + 30% y entonces a posteriori de la intervención quirúrgica, se producían las crisis hipertiroideas graves con todas sus consecuencias.

Según éste mismo autor aún hoy día la Clínica Mayo de los E.E.U.U. usa iodo, pero solo cuando el hipertiroidismo es muy leve y que responden bien en un lapso breve de tiempo.

#### Sustancias antitiroideas o bocígenas:

En primer lugar diremos que éstas sustancias se les llaman "antitiroideas" porque tienen la propiedad

de prevenir en una u otra forma la síntesis de la hormona tiroidea, y "bocígana" porque producen el aumento de tamaño de la glándula, ecepto en aquellos casos en que ésta es ya asiento de procesos hiperplásticos.

El conocimiento de éstas sustancias se remonta a los trabajos de Mac Kenzie y Mac Collum en 1914, con sulfanilguanidina, de Richter y Clisby en 1942 con Feniltiocárbamida en E.E.U.U. y de Kennedy y sus colaboradores en 1942 en Nueva Zelania.

También en E.E.U.U. Mac Kenzie y Mac Kenzie en 1943 y Astwood, Sullivan, Bissell y Tislowitz en 1943 dan a conocer el gran grupo de los derivados de la tiourea.

El efecto que producen éstas drogas es similar al efecto bocígeno de escases o supresión de administración de iodo, que se traduce por la falta de producción de hormona tiroidea, lo que trae aparejado, la estimulación de la actividad tireotropa de la hipófisis, y como consecuencia de ello la hiperplasia de la tiroides.

Si se sigue administrando la droga el bloqueo de producción de la hormona se sigue produciendo.

Hay muchas sustancias antitiroideas, Astwood describe estudios sobre 106 de ellas, derivados de la tioure unos y de la anilina otros. Sus acciones son diferentes, así los tiocianatos, se pueden contrarrestar con una administración de exceso de iodo, en cambio en los derivados de la tiourea, el iodo inhibe parcialmente el desarrollo del bocio pero no previene la pérdida del iodo hormonal.

Sin embargo puede decirse que las drogas antitiroideas o bocígenas tienen la propiedad común de causar simultáneamente la hiperplasia de la glándula tiroides e hipotiroidismo en el sujeto tratado con ellas, si la administración se hace en un tiempo prolongado.

En los animales en crecimiento, éstas sustancias surten un efecto similar a la tiroidec-tomía.

Una cualidad indispensable y necesaria para la producción del efecto de éstas drogas, es la integridad de la hipófisis (Griesbach y Keunedy 1941 y Astwood y Colaboradores 1943).

La acción bocígena de estas sustancias puede prevenirse si se administra hormona tiroidea, y se explica diciendo que si la acción bocígena se debe

a la estimulación de la hipófisis por la falta de hormona tiroidea en la sangre, aumentando ésta, el efecto no se produce. En cambio la acción antitiroidea continúa pues no es modificada por la hormona.

Los puntos donde actúan los tiocianatos y los derivados de la tiourea son diferentes, así los primeros parecen ejercer su acción ya sea eviltando la entrada del iodo a la célula, o por la oxidación del ioduro; ésta acción parece de corta duración; en cambio la segunda se debería a la inhibición de la utilización del iodo por la tiroides y sería interfiriendo en algún sistema enzimático, así por ejemplo se señala que hasta que el iodo no se halle en la glándula como ioduro, no se produce la interacción con la tirosina para formar la diodotirosina que es el factor precursor del principio activo.-

Haciéndose un parangón entre la hormona tireotrópa y el tiouracilo, se ha visto que la hormona como los derivados de la tiourea producen hipertrofia e hiperplasia pero la primera lo hace produciendo al mismo tiempo un aumento del iodo a posteriori de los cambios anatómicos

(Keating y Rawson 1945) en cambio los segundos producen los mismos cambios anatómicos pero inhibe a la glándula para la utilización del iodo.

Albert y colaboradores creen que las drogas bocígenas y antitiroideas ejercen su acción sobre el eje hipofísis tiroides, no solo por medio del lóbulo anterior, que actúa disminuyendo el nivel de la hormona tiroidea en la sangre, sino también, directamente actuando sobre la hormona tireotropa en el seno de la glándula tiroides, en el punto de contacto entre ella y su órgano efector, la célula tiroidea.

La caída del metabolismo de base, es muy semejante a la del iodo, en el hipertiroidismo; éste hecho está de acuerdo con el concepto de que el tiouracilo y sus similares, detienen la excreción de la hormona tiroidea pudiéndose decir que la curva del metabolismo, es en realidad una curva de declinación de la hormona tiroidea.

Una diferencia fundamental entre la acción del iodo y el tiouracilo y derivados, es que el iodo actúa, específicamente en el hipertiroidismo, y raramente conduce a una situación que se acerque al hipotiroidismo, de algún significado; en cambio el tiouracilo y similares no es específica

y se podría obtener acción en cualquier organismo con tiroides e hipofisis funcionante, y aún más si se sigue administrando la droga, se llega a una atireosis, como si se hubiera hecho una tiroidectomía total.

Según Means y colaboradores la respuesta sintomática de alivio y bienestar no es tan dramáticamente rápida como ocurre con el iodo.

La respuesta anatómica es diametralmente opuesta a la que se produce con el iodo; en una glándula hiperplástica, la hiperplasia se puede hacer aún mayor, en cambio bajo el iodo involuciona.

En un entiroideo la hiperplasia es mucho más marcada.

La preparación quirúrgica de los enfermos se obtuvo al principio con iodo, pero al partir de 1943 con la introducción de la tiourea y derivados pasó de un nivel casi prohibitivo, a porcentajes casi ínfimos en la mortalidad, y en general a las complicaciones operatorias y postoperatorias del hipertiroidismo.

Los compuestos de tiouracilo y sus derivados son capaces de controlar completamente el hipertiroidismo, reducen la actividad tiroidea

por un mecanismo diferente al del iodo.

El iodo produce la reducción de la mitosis celular, de la hiperplasia tiroidea, de la hiperplasia de los linfáticos, de la vascularización de la glándula y el aumento del coloide, en cambio el tiouracilo y derivados produce una intensificación de todas las anomalías de la hiperplasia, así se intensifica la mitosis celular, aumenta la hiperplasia, de la glándula, y hay reabsorción de la coloide, y es en éstos momentos que si se hace una biopsia de la glándula, se puede llegar a confundir con un adenocarcinoma en crecimiento.

Si se compara la acción de iodo y tiourea y derivados se puede decir que el primero, invierte el proceso de la enfermedad ya sea anatómico o fisiológico, por el contrario la segunda produce una intensificación de los intercambios del tiroide.

No tiene el tiouracilo y derivados una acción fundamental sobre el proceso de la enfermedad en el hipertiroidismo y así, si suspendemos su administración, con metabolismo normal, vemos que la intensidad primitiva de la enfermedad reaparece casi siempre con más o menos rapidez.-

Para poder obtener resultado, como tratamiento médico, se necesitan meses o años, de ingesta de la droga y es un problema grande por dos aspectos fundamentales, cuales son la prolongación de la terapéutica medicamentosa y la toxicidad que los primeros derivados tenían y que recién, ésta segunda eventualidad se ha podido resolver, al obtener por vía de síntesis productos practicamente atóxicos.

Con respecto a la dosis se deben hacer repetidos metabolismos, para asegurar el mantenimiento del equilibrio tiroideo, siendo éste uno de los principales factores, en el cual debe guiarse.

No se deben hacer, sin éste control, las altas dosis con el cual se inicia el tratamiento médico, pues iría al mixedema por ello en el curso del mismo, debe irse reduciendo la dosis diaria.

No se comprende aún porque tarda tanto el tratamiento médico con éstas drogas, pero se lo explica, diciendo que el estímulo, que provoca la hiperactividad de la glándula tiroides, se encuentra en la hipófisis anterior, y es posible que las curaciones obtenidas con un trata-

miendo prolongado sean el resultado de una destrucción gradual del estímulo primitivo de la glándula; de ello inferimos que si el tratamiento no es lo suficientemente prolongado, la recaída se produzca y lo haga tanto más cuanto más breve sea el mismo.

Otra de las contraindicaciones del tratamiento médico con tiouracilo y derivados, es el prolongado estímulo que provoca la hiperplasia, y que puede llevar a la degeneración cancerosa. Bielchowsky en 1944, estudiando en ratas, la acción del tiouracil y un cancerígeno, vió que se desarrollaba un tumor maligno, por la interacción de ambos, y que no se producía si se usaban por separado.

Purves en N.Zelandia, vió que se desarrollaba un tumor maligno en ratas a las cuales se les hacía tiouracilo durante meses.

Por la experiencia que se tiene de 8 años, y los enfermos tratados, aún no se puede asegurar, que se puede llegar a la cancerificación por el uso de la tiourea y derivados, así que hay que esperar, pero es una eventualidad a tener en cuenta.

Como tratamiento preoperatorio, el empleo de la tiourea y derivados, ha mejorado sensiblemente la preparación quirúrgica de estos enfermos, pues cuando se usaba solo el iodo, el cirujano es taba casi siempre obligado a operar cuando el enfermo estaba aún en un estado tóxico.

Cuando se usan éstas drogas, la operación se puede diferir no solo hasta que la cifra del metabolismo basal sea normal, sino hasta que el enfermo haya realizado, en un mejor estado, su reajuste metabólico y nutritivo, es decir que se elimina el factor "apuro".-

De los derivados de la tiourea, el Tiouracilo, ha sido eliminado por su alta toxicidad.

El Propiltiouracilo es de las sustancias tiorcinoinhibidoras que se usan, la que ha resultado más activa y manejable, como así la menos tóxica.

Siguiendo los pacientes tratados por medio de ésta droga con exámenes clínicos, metabólicos y hemáticos, en la mayoría de los pacientes se obtiene un equilibrio comparable a la curación.

En un cuadro de De Gennes y colaboradores, los accidentes con el propiltiouracilo son meno-

res que con el metiltiouracilo y mucho menos que con el tiouracilo, así da como accidentes graves para el propil 0. % y leves 8 %; para el metil 4 % graves y 5.6 % leves y tiouracilo 4 % grave y 12.2 % leve.

La posología del propiltiouracilo varía según la gravedad de la tircotoxicosis, entre 100 y 300 mgrs diarios que se administran en 3 dosis; esta cantidad se da durante los primeros 3 meses de tratamiento, variando en cada caso en particular; se sigue luego con una dosis de mantenimiento que varía entre 50 y 100 mgrs, todo éste esquema para el tratamiento médico. En cuanto al quirúrgico, también varía como el anterior, pero en general se comienza con 100 a 300 mgrs, diarios y según exámenes clínicos, metabólicos y hemáticos se aumenta o disminuye la medicación.

Para Crile<sup>a</sup> la dosis de 300 a 400 mgrs. diarios es capaz de controlar el 95% de los pacientes.

Para el mismo autor, si se consigue mantener la remisión durante 1 año, puede lograrse un control duradero o permanente, con el tratamiento médico.

Para Large y Taylor los pacientes severa-

mente tóxicos, con bocios difusos grandes o nodulares, la droga debe usarse para la preparación quirúrgica únicamente.

En lo que respecta al Metiltiouracilo. Poate trató 200 hipertiroideos con dicha droga, logrando el contralor del 98% de los casos y la curación clínica del 64 %. Como Large y Taylor éste autor llega a la conclusión de que se debe llevar a la intervención quirúrgica a los pacientes con bocio difuso muy tóxica al igual que el nodular.

La dosis del metiltiouracilo es de 200 a 300 mgrs. por día en 3 dosis, hasta la remisión de los síntomas del hipertiroidismo, eceptuando la protu sión ocular.

La toxicidad de las drogas antitiroideas de ben ser tenidas en cuenta, así Fewell y Massie dan un caso de agranulocitosis con el propiltiouracilo (4600 leucocitos con 10% de granulocitos) curó bien con penicilina y ácido fólico.

Wahlberg observó reacciones tóxicas, consistente en colitis, eczema, prurito y diatesis hemorrágica en 24 hipertiroideos tratados con propiltiouracilo y 8 complicaciones (agranulocitosis) en 17 enfermos tratados con metiltiouracilo.

Como vemos de los tireoinhibidores de sín-

tesis, el propiltiouracilo ha acreditado definitivamente su valor, pues produce menos reacciones tóxicas, no solo que el tiouracilo, que ha sido desechado y ya no se usa, sino que el mismo metiltiouracilo, aunque no está exento totalmente de peligro existiendo la posibilidad como hemos visto, de producir agranulocitosis.

Para Bartels de 300 pacientes tratados con propiltiouracilo para operar, en 6 casos se presentaron manifestaciones tóxicas ligeras dados por una depresión leucocitaria muy leve y en un caso agranulocitosis transitoria.

Para Graner y colaboradores el propiltiouracilo es el menos tóxico de los tioderivados, y la preparación quirúrgica con ésta droga ha disminuído los accidentes en forma notable.

Marqués de Asis y colaboradores han tratado 61 pacientes hipertiroideos con tiouracilo; 18 con metiltiouracilo y 25 con propiltiouracilo; éste último se comportó como una droga practicamente atóxica, habiendo verificado un único caso de reacción alérgica (urticaria), que cedió con la suspensión de la medicación, que no fué más que temporariamente.

Ahora bien, si el enfermo es preparado solo con los derivados de la tiourea, el aumento de la vascularización provocada por estos medicamentos, dificulta el acto quirúrgico; éste inconveniente puede evitarse si se agrega iodo al tratamiento, después de haber comenzado con los tio-compuestos, es decir cuando el efecto de éste último ha cumplido su acción, entonces recién se agrega la droga que por lo general se lo hace en forma de lugol.

Hoy día es éste el tratamiento que se sigue para preparar quirúrgicamente al hipertiroideo, aprovechando que el iodo y los tio-derivados ejercen su acción en puntos completamente distintos.

Datos obtenidos de la síntesis de 10 historias clínicas del Servicio de endocrinología del Instituto General San Martín, que dirige el Dr. Arturo Cabarro

Hago notar que en éste servicio, las drogas antitiroideos se usan exclusivamente para el tratamiento preoperatorio, haciendo indistintamente propil o metiltiouracilo.

En su dilatada experiencia que data de más

de 200 casos tratados con éstas drogas y sometido a los controles clínicos, metabólicos, y hematológicos nunca se observó ningún accidente digno de mencionar. Debe destacarse también que en éste servicio se usa dichas drogas combinadas con Iugol, durante todo el tratamiento preoperatorio.

Historia clínica Nº 1.-

H.C. de M.- 35 años - casada - Argentina Ingresó 10/x/47 -

Antecedentes hereditarios y personales: Sin importancia.

Enfermedad Actual: luego de un estado alérgico, aparecen nerviosidad, temblor, adelgazamiento de 7 Kls en un mes, insomnio, nicturia, disminución de apetito etc. M. B. + 28% Colesterol 1.50.

Estado Actual: Temblor, Tiroides moderado aumento, Pulso 120' Peso 60 Kls. Signos oculares muy discretos - Diagnóstico: tirotoxicosis.

Tratamiento: Metiltiouracilo 100 mgrs. por día.

12/XI/47 : exantema morbiliforme en tórax. Pulso 100' Peso 60<sup>350</sup> Kls. se suspende el metiltiouracilo y se sigue en observación.

7/I/48: Pulso 100' - Peso 60<sup>500</sup> Kls. Se indica metiltiouracilo 100 mgts.

11/II/48: Pulso 80' Peso 64 Kls. igual tratamien-  
to. M.B. + 2 %. Deja medicación durante 2 meses.

19/VI/48: Peso 64 Kls. Pulso 90' M.B. + 10 %

5/X/48: Peso 60 Kls. Pulso 110' M.B. + 28% Se in-  
dica Propiltiouracilo X 4 durante 15 días.

29/XI/48: Peso 61<sup>500</sup> Kls. Pulso 90'. M.B. + 6 %

Se indica lugol 5 gotas x 3

18/I/49: Operada de tiroides, hace postoperato-  
rio normal.

5/VI/49: Peso 66<sup>500</sup> Kls. Pulso 95' M.B. = 0 %.

- - - - -

Historia N° 2.-

S.C. de C. 42 años casada Argentina Ingreso  
16/XI/47.

Antecedentes hereditarios y personales: sin impor-  
tancia.

Enfermedad actual: Bocio desde la infancia, moles-  
tia en garganta a los 41 años. Nota palpitaciones  
nerviosidad, astenia, insomnio etc.

Estado actual: Tumorción en región tiroidea, Pul-  
so 120'. Temblor ligero Peso 60 Kls. Diagnóstico:  
Adenoma tiroideo tóxico.

26/XI/47: Se indica Danantil 2 comprimidos, régi-  
men dietético.

17/XII/47: Peso 61<sup>200</sup> Kls. Pulso 85' - Danantil  
3 comprimidos.

9/I/48 : Peso 61<sup>500</sup> Kls. Pulso 85' - M.B. + 32%  
igual tratamiento.

27/II/48: Peso 64 Kls. Pulso 100' M.B. + 24%.

2/VII/48: M. B. + 11%.

7/IX/48: Tiroidectomía subtotal

10/XI/ 48: M.B - 20%. - Colesterol 2.30 g. Signos  
ligeros de hipotiroidismo.

4/XII/48: Sigue bien han mejorado los síntomas de  
hipotiroidismo.

- - - - -

Historia N° 3.-

E.B. 19 años - Soltera - Argentina - Ingre-  
so 5-VII-47.-

Antecedentes hereditarios y personales: sin impor-  
tancia.

Enfermedad actual: 2 años de evolución - nerviosa,  
Desganada, anorexia . Pierde 6 a 7 kls en 3 meses  
Menstruación irregular, Palpitaciones .

Estado Actual: muy emotiva, temblor generalizado,  
mirada brillante . Discreto aumento de la tiroides

Pulso 110' Peso 62<sup>700</sup> Kls. M.B. + 34 %.

Diagnóstico: Hipertiroidismo.

24/XII/47: Se indica Danantil x 2

12/I.48: Peso  $63\frac{500}{}$  kls. se indica Danantil x 3.

6/II/48: Peso  $63\frac{500}{}$  kls. Pulso 120' tiende a normalizarse menstruación. Se indica Danantil x 4.-

15/VII/48: M.B. + 5%. Se procede a la tiroidectomía subtotal.

28/X/48: Clínicamente bien peso 65 Kls. Pulso 98'

10/III/49: Pulso 120' Peso  $65\frac{500}{}$  Kls. Se indica neurodistonal x 2.

5/VI/49: Se encuentra bien.-

- - - - -

Historia N° 4.-

S.M.R. 35 años , soltera - Argentina - Ingreso 28/VI/48.

Antecedentes sin importancia.

Enfermedad actual: comienza con palpitaciones, diarrea, sudoración, insomnio, Polimenorréa - no hay modificaciones en los ojos.

Perdió 4 Kls. en 1 mes.

Estado actual: No se palpa bocio - temblor - Pulso 160' Informe electrocardiográfico: taquicardia supraventricular. extrasístole ventricular en IV derivación. Peso 48 Kls. M.B + 24% Colesterol 1.88  
Diagnóstico: Hipertiroidismo. Se indica propiltiou racilo x 4.

14/IX/48: M.B. + 55 % Peso 48<sup>500</sup> Kls. reposo en  
cama Propiltiouracilo x 6.

1/VI/49: M.B. + 81%

26/XII/49: La examina el Dr. Del Castillo y encuen  
tra hipertrofia tiroidea.

Peso 49 Kls. M.B. + 48%

10/I/50 : M.B. + 6%

23/II/50: Tiroidectomía

20/IV/50: M.B. - 9%

18/I/51: Muy mejorada Ligero temblor Peso 51<sup>500</sup> Kls

- - - - -

Historia N° 5.-

I.de M. 26 años - Soltera - Italiana - In-  
gresó 10/II/49.

Antecedentes sin importancia para la enfermedad  
que padece.

Enfermedad actual: comienza hace 2 meses con tem-  
blores, sudoración , astenia, anorexia, perdió 10  
kls. de su peso habitual 64kls. Nota aparición de  
tumoración en cuello, exoftalmía.- Profunda tris-  
teza, ha tenido numerosos trastornos psíquicos-  
(hipermenorréa, caída del cabello -

Estado actual: Facie abotagada, exoftalmia, piel  
sudorosa, soplo sistólico en punta, Pulso 140'  
peso 54 kls.-

Exoŕtalmometría: O.D. = 20 mm - O.I - 20 mm

Abertura palpebral: O.D = 8 mm - O.I = 8 mm

Diagnóstico: Enfermedad de Basedow.

Se indica Metiltiouracilo 200 mgrs x día

22/II/49 : Peso 54<sup>500</sup> Kls. Pulso 140' Metiltiou-  
racilo 400 mgrs. x día.

3/III/49: Peso 55 Kls. Pulso 120' Bocio aumenta  
consistencia - igual indicación

17/III/49: Peso 56<sup>200</sup> Kls. Pulso 140' hay "thrill"  
proceso urticariano leve, se suspende la medica-  
ción durante 3 días.

6/IV/49: M.B. +99% Peso 57<sup>500</sup> Mejoría subjetiva  
Se indica reposo en cama. Pulso 140'. Se suspen-  
de por unos días la medicación.

18/IV/49: Peso 56 Kls. Pulso 140' tiene diarrea.  
Metiltiouracilo 400 mgrs..

23/V/49: M.B. + 30 %.

22/VI/49: Se tiroidectomiza - buen postoperatorio

5/X/50: Peso 54 Kls. M. B. = 0 %.

- - - - -

Historia N° 6.-

G.D. de P. 33 años - casada - Italiana -

Ingresó 11/V/49.-

Antecedentes: sin importancia.

Enfermedad actual: Comienza hace 2 años notando que adelgaza, acompañada de temblores, dispepsia hiperesténica, desde hace 2 meses aumento de sus trastornos con sensaciones constrictivas y espasmódicas en epigastrio.

Diarrea, anorexia, astenia, palpitaciones, moderada prociencia de los ojos, aumento de tamaño del cuello.

Estado Actual: Facie anciosa, ligera exoftalmía, lóbulo derecho de tiroides aumentado de tamaño- Pulso 150' Peso 49<sup>500</sup> Kls. M.B. + 70%.

Diagnóstico: Hipertiroidismo

Se indica Danantil x 4. más 1 sedante nervioso

19/V/49: Mejorado clínicamente- Danantil x 8

23/V/49: Sigue mejorado Peso 50 Kls. Pulso 150', se indica reposo.

2/VI/49: Electrocardiograma: Taquicardia sinusal- Pulso 150' Peso 50 Kls. Danantil x 12.

21/VI/49: Peso 52 Kls. Pulso 200' M.B. + 27% Igual Danantil.

5/VII/49: Pulso 100' Peso 52 Kls. M.B. + 7%

27/VII/49: Tiroidectomía subtotal- buen postoperatorio inmediato.

8/XI/49: Peso 55 kls. Pulso 118'-M.B.+ 10%

Historia N° 7.-

B. T. 26 años - Soltera - Argentina- Ingresó el 29/V/50.-

Antecedentes: sin importancia.

Enfermedad Actual: Comienza 2 años atrás luego de una gran emoción nota temblor, nerviosidad, aumento del tamaño del cuello, palpitaciones, ojos brillantes , pérdida de 16 kilos de peso.

Estado actual: Enferma adelgazada, ojos brillantes, cuello hay aumento del tiroides- pulso 120' M.B + 57% Plummer positivo.

Diagnóstico: Enfermedad de Basedow

Se indica Metiltiouracilo 200 mgrs.

13/VI/59: Recuento y fórmula normal- Colesterol 2 grs 0/00 - Metiltiouracilo 300 mgrs.

18/VII/50: M.B. + 19% mejorado clínicamente. Pulso 70' - Plummer negativo.

Peso  $80\frac{500}{}$  kls. lugol 10 goras mañana y tarde.

10/VIII/50: Tiroidectomía subtotal, buen post-operatorio. Sigue bien.-

- - - - -

Historia N° 8.-

A. M. de C. 40 años - Casada - Argentina  
Ingreso 18/IV/50 -



Antecedentes: Sin importancia.

Enfermedad actual: comienza hace 2 meses luego de un estado alérgico con temblores, insomnio, anorexia, pérdida de pelo- Perdió 7 kls

Estado actual: Franco aspecto hipertiroideo, exoftalmía ligera, leve hipertrofia de la tiroides - Pulso 140' - M.B +28% - Plummer positivo. Diagnóstico: enfermedad de Basedow.

Se indica Danantil x 4 más Fórmula Terapéutica x 4.

25/IV/50: M.B. + 14% Colesterol 1.65 grs.o/oo  
Recuento y fórmula normal.

31/V/50: M.B. + 3%. Peso 55<sup>500</sup> kls. Pulso 96'  
Dolor de garganta- Se intentará continuar tratamiento médico, que estará supeditado a reacciones de intolerancia. Se sigue con Danantil x 2 . Iugol 10 gotas.

15/VI/50: Bien peso 58 kls. Pulso 90' No hay manifestaciones de intolerancia.

3/VII/50: Se suspende Danantil por aparecer eritema en Tórax - Peso 58<sup>500</sup> kls. M. B. 14%

24/VIII/50: trauma psíquico, reaparenen manifestaciones de hipertiroidismo. Se instituye propiltiouracilo 100 mgrs. x día Pulso 130' M.B. + 12 %.-

3/X/50: Se suspende medicación por 6 meses para ver si se obtiene remisión.

14/XI/50: Vuelven los síntomas: Pulso 120°. M.B. + 90 %. Se indica Propiltiouracilo x 4.

1/XII/50: Mejorada. Pulso 100° Peso 57<sup>800</sup> kls. Propiltiouracilo x 6.

13/II/51: Peso 58<sup>200</sup> kls. M.B. + 4% Pulso 120° Se indica operación examen ocular Exoftalmometría O.D. 18 mm. O.I - 19 mm.

12/IV/51: Tiroidectomía subtotal - Post-operatorio inmediato bien.

10/V/51: M.B. - 33 % peso-60 kls. Exoftalmometría O.D. 10 mm. O.I. 19 mm.

- - - - -

Historia N° 9.-

M.R. de G. 27 años p Casada- Argentina - Ingreso 19/II/50.

Antecedentes : sin importancia.

Enfermedad actual: hace 1 mes trauma psíquico, al día siguiente nota aumento del cuello, ojos se hacen salientes, anorexia, insomnio. Ha perdido 5 kls

Estado Actual: Facie hipertiroidea, exoftalmía, Bocio a expensas de ambos lóbulos de la tiroides "thrill" erectismo cardíaco - Plummer positivo.

Diagnóstico: Enfermedad de Basedow.

Se indica metiltiouracilo 100 mgrs x día Iugol  
5 gotas x 2.

26/II/50: M.B. + 48 %

4/III/50. Abandona tratamiento por su cuenta.  
recrudescen síntomas hipertiroideos.

3/I/51: M.B. + 71 %

9/I/51: Bocio relativamente blando, acentuado  
exoftalmía - Peso 57 kls. metiltiouracilo x 2

25/I/51: Mejoría clínica - Peso 58 kls. Pulso  
80' igual indicación.

27/II/51: Peso 61 kls. M.B. + 20%

3/III/51: Tiroidectomía subtotal - Post-operatorio  
sin particularidades.

12/III/51: Buen pulso 58'

17/III/51: Peso 61 kls M.B. = 0 %.

- - - - -

Historia N° 10.-

M.C. de S. 42 años - Casada - Argentina -

Ingresó 2/II/51.

Antecedentes: sin importancia

Enfermedad actual: Comienza hace 2 años con pér-  
dida de peso, sudoración, nerviosidad, temblores  
edemas maleolares - Perdió 15 kls en 1 año. Se

Se le instituye tratamiento con digital a pesar de lo cual no se consigue regularizar el ritmo cardíaco.

Estado Actual: Cuello normal. Fibrilación auricular. Pulso + de 120' Presiones 200 y 100 (B) - M. B. + 46 %.

Diagnóstico: hipertiroidismo, Fibrilación.

Se indica Danantil x 4. Lugol 5 gotas.

15/II/51. Peso  $70\frac{500}{}$  kls. Danantil 3 y 3 lugol 5 gotas.

1/III/51. Sigue fibrilada, Peso 74 kls. se recupera.

27/III/51: Peso  $76\frac{500}{}$  kls. Recuentos hay ligera anemia y leucocitosis. Se indica Hapatex - Ha cedido la fibrilación con solo la medicación.

5/IV/51: M.B. + 6 % . Tiroidectomía subtotal - Postoperatorio normal.

25/IV/51: Electrocardiograma: normal - Sigue bien.

- - - - -

Otra droga natitiroidea, el I Methyl - 2 Mercaptoimidazol.-

De uso principalmente en los E.E.U.U. ésta nueva droga, también llamada "Tapazol", ha demostrado suma eficacia en manos de investigadores, sobre

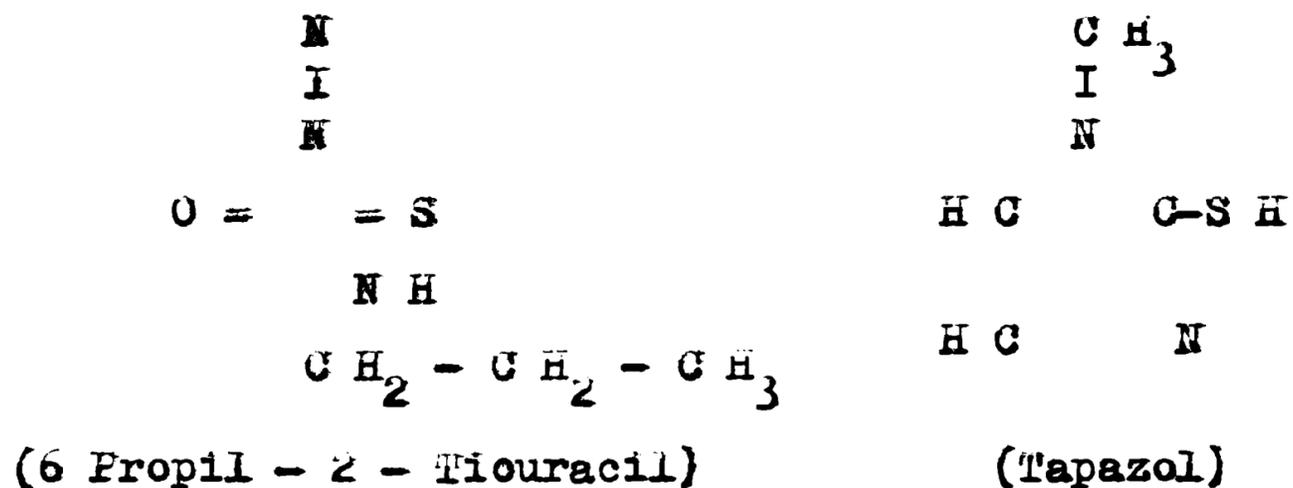
todo para tratamiento médico.

Su poderosa actividad antitiroidea, fué observada por Stanley y Atwood, cuando probaban otros compuestos semejantes, por medio de la técnica del iodo radioactivo.

En 18 pacientes con hipertiroidismo, tratados durante 6 meses se lo ha hallado tan eficaz como el tiouracilo y derivados.

No se observaron reacciones tóxicas.

Este nuevo compuesto, es una de las imidazolas y difiere de las drogas antitiroideas conocidas, en que es un aro de cinco miembros en lugar de seis.



Se notó un efecto pronunciado, en acumulación iódica pues con solo 0.5 mgrs del compuesto y 5 mgrs en total, inhibía completamente el consumo de iodo en 24 horas.

Estudios comparados ubican la droga en un plano superior en su acción al tiouracilo y deri

vados y se calcula su potencia en unas 100 veces mayor. En pruebas clínicas, ésta droga parece ser unas 20 a 50 veces más poderosa que el tiouracilo y actúa mejor cuando se administra en una dosis de 2 a 5 mgrs. cada 8 horas.

En el grupo de enfermos tratados, 10 habían estado bien controlados con propiltiouracilo, 6 no habían sido tratados y los 2 restantes, tenían recaídas, luego de una remisión obtenida con propiltiouracilo.

Los enfermos anteriormente tratados con propiltiouracilo, se les cambió la droga a razón de 1 mgrs. de Tapazol por cada 25 mgrs. de la droga antes citada.

Los enfermos empeorados se los trató con 2 mgrs. de tapazol cada 12 horas, controlándose los en 55 días término medio.

Conclusión: en el pequeño grupo de enfermos observados con tratamiento de 1 Methyl - 2 - mercaptoimidazol (Tapazol) demostró actividad antitiroidea efectiva, con parecido al propiltiouracilo, pero con una potencia aproximada de unas 25 a 50 veces mayor.

No se han observado reacciones tóxicas, pero se considera necesario, más tiempo y tratar mas enfermos antes de hacer mayores disquicicio-

nes.

Como dicha droga no existe aún en nuestro país, prácticamente, la experiencia, de los investigadores Argentinos es aún poco numerosa.

### YODO RADIOACTIVO

#### Actual concepción del metabolismo del yodo

Hasta ahora la determinación del yodo sanguíneo, por ser complicados sus métodos de dosaje se hacía solo la iodemia total actualmente por haberse simplificado dichos métodos, son posibles, de determinar los niveles de las distintas fracciones, que tienen jerarquía dispar. Estas determinaciones son valiosas para el diagnóstico de diferentes afecciones tiroideas, como para descartar hipermetabolismos de origen extratiroideos, que tantos errores diagnósticos y terapéuticos provoca.

Su absorción por vía oral y secundariamente por pulmones y piel ha sido ratificado.

Su eliminación se hace a través de los ríñones, glándulas sudoríparas, bilis y glándulas salivares, variando en condiciones normales con la cantidad ingerida. El yodo que se encuentra en las heces, es yodo ingerido y no absorbido,

con el agregado de una pequeña cantidad de la billis.

Los requerimientos diarios de I para el adulto, oscilan entre 100 y 200 grammas hallándose incrementado en el embarazo y disminuido en el niño; dicho requerimiento está en relación con la exigua cantidad de I del organismo que oscila entre 20 y 50 milicuries.

De ésta cifra el 50% se encuentra en los músculos, el 20 % en la tiroides, el 10% en la piel y el 6 % en el esqueleto; también se encuentra en la hipófisis en sus lóbulos anterior y medio.

La cantidad en los diferentes tejidos disminuye cuando lo hace el ingreso, pero la tiroides normal mantiene su capacidad para captar y almacenar el I. Esta característica de la tiroides le permite volver a utilizar reiteradamente el I retomándolo de la hormona circulante, cuando es destruída; ésta exaltada exigencia funcional provoca una hiperplasia celular compensatoria, que se traduce por el bocio endémico, que gracias a la capacidad ahorrativa del I de la tiroides, cursa habitualmente con entiroidismo

La investigación del metabolismo del iodo se ha realizado con el auxilio del iodo radiactivo (I.R.), llegándose a la conclusión que las fases más importantes, se desarrollan en la tiroides, siendo las bases fundamentales la de: 1º. Captación de ioduro, 2º. síntesis hormonal y 3º. liberación de la hormona.

La capacidad de almacenar I por la tiroides tiene un límite, pues excedido el cual se altera la relación entre la concentración del ioduro en la sangre y en el tiroides, y deja de hacerlo, lo cual nos expresa la existencia de un preciso mecanismo regulador (homeostasis), que limita la formación de la hormona.

Un factor a considerar cuando se juzgan las determinaciones del promedio de la captación del ioduro, bajo la forma de I.R. por la tiroides es que éste promedio corre paralelo a la concentración plasmática solo en las primeras horas, por cuanto posteriormente los factores se alteran al volver a la sangre parte del I.R. liberado entonces como integrante de la tiroxina sintetizada .

El promedio de captación tiroidea apreciado bajo la forma de I.R. aparece como midiendo la

avidez de los tejidos tiroideos para el yoduro  $\text{I}^-$  circulante, que se halla acrecentado en el hipertiroidismo y en algunos tipos de bocios simples.-

Para medir la acumulación en el vivo tenemos: la cantidad máxima de I.R. acumulado; la de terminación de la cantidad captada en razón del tiempo y la observación de la cantidad relativa de I.R. fijado.

Medición indirecta se puede hacer con el promedio de eliminación urinaria y la concentración plasmática.

La segunda fase del metabolismo del yodo involucra su ligadura orgánica y la síntesis hormonal.

Todo el I orgánico puede ser juzgado a tra vés de los compuestos diyodotirosina y tiroxina, según Harington, que cuando se unen en ligadura péptidica, forman parte de una molécula mayor; la tiroglobulina. El 25 al 30 % del I orgánico corresponde a la tiroxina. Fink y Fink han sugerido la conveniencia de modificar la concepción de Harington, pues encontraron una mancha debida a la monoyodotirosina que fué  $1/3$  a  $2/3$  más inten sa que la diyodotirosina .

La actuación de una enzima peroxidásica en el mecanismo de iodinación, sugerido por los trabajos efectuados en los E.E.U.U. por nuestro compatriota De Robertis, contribuiría a dilucidar este mecanismo aún no bien conocido.

La formación de la tiroxina resulta de la unión con oxidación de 2 moléculas de diyodotirosina, el promedio del cual depende del estado de actividad de la glándula, el cual es acelerado por la tirotrófina y la exposición al frío y es retardada por la hipofisectomía.

Algunos autores sostienen que hay producción extraglandular de tiroxina pero ello no alcanza, si es que se produce, a satisfacer la necesidad del organismo, pues la tiroidectomía total lleva al mixedema y cretinismo, que no es evitado por la misma.

Recientes observaciones han sugerido que el efecto bloqueante del yoduro, se correlaciona más directamente con la concentración de ión en la tiroides, que con la del plasma; de ésta manera se puede explicar el efecto beneficioso del I en altas dosis sobre el hipertiroidismo.

Clínicamente difiere la respuesta al I

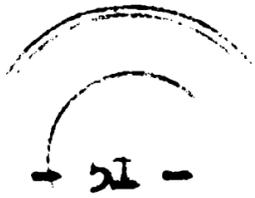
en los casos de Bocio endémico e hipertiroidismo; en los primeros la acción del I es local, en los segundos la expresión preponderante es general.

Una vez cumplida la etapa intratiroidea del I, la glándula lo libera en forma de hormona, presumiblemente como tiroxina en combinación labil con las proteínas del plasma.

La posibilidad de detectar el I.R a través del organismo ha permitido establecer el ciclo metabólico completo. Determinada su absorción permanece en sangre por un lapso de 6 a 8 horas se almacena en la tiroides entre 5 y 6 semanas, durante la cual se hace la síntesis hormonal; se libera como tiroxina circulando pocos días. Cuando la hormona se destruye el I pasa al plasma, el cual parte es excretado y parte retomado por la glándula.

Normalmente en sangre, la cantidad de tiroxina se ajusta a la necesidad fisiológica y no es incrementada por la ingestión de altas dosis de I. Los mecanismos de regulación no se conocen pero se debería a disminución de la absorción ?

a la captación tiroidea descendida ?; a la eliminación renal aumentada ?; al retardo de elim



nación de la hormona ?; aún no se conocen.

La cantidad de I oscila entre 8.9 y 13.8 gammas % en sangre pero ésta cifra como decíamos tiene escaso valor, pues haciéndole ingerir gran cantidad de I a un mixedematoso, la yoduria puede exceder los valores normales, sin que se modifique el cuadro.

El I sanguíneo está integrado por el I inorgánico en forma de ioduro y el I orgánico representado por la fracción hormonal que circula ligado a las proteínas (Seroproteínas iodados) (S.P.I) estando la mayor cantidad ligado a la albúmina.

Los valores de la fracción S.P.I tiene relativamente pequeñas variaciones, oscilando el promedio normal entre 4 y 8 gammas %.

La fracción S.P.I es de suponer que está constituida por la tiroxina o tiroxina-simil y ha obtenido amplia difusión como un indicador clínico de la actividad tiroidea.

Ha sido establecido que una pequeña cantidad de I hormonal es liberado en forma de diyodo tirosina.

Los valores de las S.P.I no se modifican

con el sexo, la edad y la estación del año, sufriendo solo una ligera elevación durante el embarazo.

Valores por encima de la normal de la S.P. I indica hiperfunción tiroidea, y al revés, hipotiroidismo.

Los valores se pueden tornar en cualquier momento del día pues el test, no varía con las ingestas, y otra ventaja es que no varía como el Metabolismo Basal, tan difícil de obtener en los niños y psicópatas.

#### El Iodo Radioactivo en Patología Tiroidea

Corresponde a Fermi y colaboradores los trabajos iniciales pues fueron quienes sintetizaron en 1934 el primer isótopo radioactivo del I el (I 128) y fué usado como indicador para el estudio fisiológico de la tiroides .

Numerosos son los isótopos radioactivos, pero es el I. 131, el que mayores ventajas ha reportado.

En razón de que la utilización de los isótopos radioactivos entraña la consideración de diversos factores, entre los que se destacan la necesidad de que el agente tenga una vida media

corta para poner a los pacientes a cubierto de posibles efectos perniciosos, motivados por una radiación interna prolongada, es que actualmente se utiliza el I 131; teniéndose en cuenta también el tipo de radiaciones que libera y su comportamiento dentro del organismo. En efecto, una de sus particularidades es que se metaboliza como el iodo, común, teniendo la ventaja que por emitir radiaciones se lo puede seguir dentro del organismo y así también en sus derechos.

Las radiaciones que emite el I 131 son las Beta y la Gamas, aunque su mayor actividad biológica es debida a las partículas Beta las que son enteramente absorvidas por los tejidos hasta una distancia de 2 mm; debido a esto es la intensa actividad local en donde está concentrado el I.131.

La radiación gama en cambio difunde a mucha mayor distancia.

La vida media del I 131 es de 8 días ; transcurrido 6 semanas aún dando las mayores cantidades de I 131, ya han desaparecido lo que limita la radiación a un corto periodo. Este hecho más la pequeña necesidad con fines diagnósticos, descarta una posible acción cancerígena. Esto ha

~ sido sancionado por el uso del I 131 durante 10 años en los E.E.U.U.

El I 131 se administra por vía oral en forma de ioduro de sodio en solución ligeramente alcalina y la dosis varía según sea para investigar el metabolismo del I, o para diagnóstico, o bien con fin terapéutico (Dosis "señal" o dosis terapéutica).

Hasta 1946 la cantidad de I.131 fué poca porque se sintetizaba por trusmutación del telurio metálico realizando el bombardéo con el ciclotrón, pero desde ésta fecha se obtiene en mayor cantidad en la pila de uranio.

Los rayos gamas permiten detectar el I 131 desde afuera del cuerpo y el aparato con que se realiza es el contador de Geiger - Müller, que consta de una escala numericamente graduada, donde la lectura se efectúa directamente.

Las mediciones se efectúan eslocando el aparato entre 10 y 40 cmts. de la fuente a detectar (habitualmente el cuello). Para mediciones localizadas el contador se coloca punto por punto frente a la región a explorar.

La naturaleza y concentración de los compuestos iodados orgánicos e inorgánicos de la

sangre y orina, han podido ser analizados con pre  
cisión utilizando el I 131, tanto en los hiperti  
roideos como en los entiroideos, como en los hi-  
potiroideos, siendo valiosos auxiliares para diagn  
óstico.-

mediante el I 131 ha podido ser demostrado,  
que cuando la glándula tiroides, está funciona  
mente inhibida, por una droga autitiroidea el po-  
der de concentrar ioduro y el de liberar hormona  
ya elaborada, esta conservada; en cambio la sínte  
sis hormonal está bloqueada cuando el agente es el  
tiocianato, la formación de la hormona y su des-  
carga están indemnes, mientras que el poder de  
concentrar ioduros está disminuído. La hipofisec-  
tomía inhibe estos tres procesos, y la administra-  
ción de hormona tirotrópica eleva el nivel general  
de la glándula y acelera la pérdida del I ligado  
a las proteínas.

Si bien conocido que el bocio endémico res-  
ponde a una carencia ambiental de I, investigacio-  
nes con I.R. han demostrado que hay alimentos capa-  
ces de inhibir la toma de I por la tiroides, co-  
rrespondiéndoles el lugar N° 1 a algunos vegeta-  
les.

Si bien el contador de Geiger - Müller re-

portó grandes beneficios, la continua búsqueda de nuevos elementos ha llegado al descubrimiento del contador de centelleo cuyo uso para la detección del  $I^{131}$  supera al antes citado.

De estos aparatos se han usado dos tipos; el de centelleo direccional, que sirve para la delineación del área de radioactividad, y el segundo es un detector de rayos gamas, de amplio ángulo, utilizado para estudios de la captación tiroidea empleando pequeñas dosis "señal" de  $I^{131}$ .

El contador direccional es 27 veces más sensible que el contador de Geiger-Müller, en cambio el de amplio ángulo es 94 veces más sensible.

Hasta la introducción del contador de centelleo, la estimación del peso de la glándula se hacía por palpación, apreciación cuya exactitud es fundamental por cuanto la dosis de  $I^{131}$  a instituir terapéuticamente, son proporcionales al tamaño de la glándula; hoy con dicho contador se puede llegar a una exactitud bastante apreciable.

Otra estimación que se ha realizado, es que la distribución del  $I^{131}$  dentro de la glándula no se hace uniformemente como se creía, sino que hay zonas de mayor actividad donde la concentra-

ción es mayor.

### El Iodo Radioactivo en el Diagnóstico

Hamilton y Saleil fueron quienes en 1939, pusieron en evidencia la fijación del I.R. por la glándula tiroides en el vivo; demostraron que la glándula empieza a fijar el I.R. escasos minutos después de su ingesta, individualizando las características peculiares de los estados de hiper e hipotiroidismo.

El diagnóstico de hipertiroidismo o de mixedema, es patrimonio fundamental de la clínica; los procedimientos auxiliares se utilizan en los casos perfectamente definidos, para ratificar la impresión clínica, o para seguir su evolución.

El I.R. es un valioso auxiliar cuando se requiere determinar si un hipermetabolismo es de génesis tiroidea o no.

Los fundamentos en que se basa la utilización del I.R. en el diagnóstico, es por la capacidad de ser almacenado por la tiroides. Estos procedimientos se basan en las siguientes determinaciones: 1º. cantidad total de I.R. almacenada en la tiroides 24 horas después de administrar la

dosis "señal"; 2° promedio de acumulación; 3° cantidad de I.R. eliminado por orina dentro de las 24, 48 y 72 horas; 4° Promedio de depósito extrarenal estimado por análisis de la curva de excreción urinaria y 5° promedio de conversión del I inorgánico en orgánico.

Cualquiera de estos procedimientos es menos molesto que la determinación del Metabolismo Basal.

Cuando solo se desea determinar la cantidad total de I.R. acumulado, una sola medición a las 24 o 48 horas es suficiente, después de la dosis señal, en cambio cuando la información debe ser más detallada se debe hacer mediciones a intervalos menores.

En los primeros minutos no se pueden hacer mediciones porque hay una radiación difusa; también debe ser colocado el detector lo más cerca posible pues sino interfieren las radiaciones de vecindad.

La toma del I.R. por la tiroides es complejo, así por ejemplo en el congreso de la ciudad de Mendoza, se vió que hay bocios indémicos que tienen tanta avidez por el iodo como en el hiper-

tiroidismo.

La excreción urinaria de una dosis "señal" tiene importancia diagnóstica indirecta, pues lo que no se excreta se considera que es retenido por la tiroides.

La función de acumular I.R. por la tiroides, se encuentra aumentado en pacientes con Enfermedad de Basedow o con Bocio adenomatoso con hipertiroidismo.

Menos trascendencia tiene la disminución del acúmulo, para el diagnóstico del mixedema, pues además de existir un elevado porcentaje de superposición en la magnitud de la toma, se comporta como entiroideo.

Comportamiento similar se observó en paciente con Insuficiencia cardíaca, renal, enfermedad de Addison, tiroiditis difusa aguda y tiroiditis de Riedel.

Mediciones de la toma tiroidea determinada con el contador de Geiger-Müller, situado a 15 cmts. del cuello, 24 horas después de tomada la dosis "señal" de 40 milicuriés de I.R. de un grupo de personas entiroideas, el 91 % captaron entre el 10 y 35 % mientras que el 9 % tuvo una cap

tación mayor; el 94% de pacientes con bocio exof-tálmico tuvo valores mayores de 35 % y el resto 6% menores a dicha cifra.

Resumiendo: diremos que la técnica de la cap-tación directa tiene sustancial valor en todos los casos y particularmente en aquellos pacientes en quienes se sospecha una tirotóxicosis leve o un hipertiroidismo comenzante.

Otro método indirecto es medir la actividad tiroidea por la excreción urinaria 24, 48, o 72 horas después de la ingesta.

El promedio de eliminación está disminuido en el hipertiroidismo y aumentado en el hipotiroi-dismo.

Otro importante procedimiento de investiga-ción de la actividad tiroidea es determinar la can-tidad de I.R. total del plasma y el I.R. ligado a las proteínas, 24 horas después de la administra-ción. Los valores, normales de promedio de conver-sión de I inorgánico a orgánico varía entre 13 y 42 % en los entiroideos y entre 45 y 96 % en los hipertiroideos.

También el I.R. es eficaz para evaluar la función de ciertos tumores tiroideos.

Tratamiento del hipertiroidismo con el I 131

Si bien como agente investigador el I 131 ha adquirido mucha preponderancia, así mismo lo ha hecho como agente terapéutico. Con referencia al hipertiroidismo, se ha estimado que el I 131 se comporta como una tiroidectomía subtotal sin bisturí según Lahey. Su fundamento terapéutico radica en que una vez administrado el I.R. es captado por la glándula, difunde a través de las células acinosas y se deposita en el colide, desde donde las radiaciones beta, efectúan un bombardeo radioactivo de las células epiteliales de los acinos, a los que compete la elaboración de la hormona tiroidea, obteniéndose así la destrucción de las células hiperfuncionantes, con lo cual se cura el hipertiroidismo.

Al principio éste tratamiento vivió de aquellos pacientes con contraindicación de ser operados (hipertiroidismo recurrente, tirotoxicosis asociados a otras enfermedades tales como insuficiencia cardíaca grave etc.)

La demostración de inocuidad del I 131 se ha hecho a través de 10 años de manejo y así tenemos que se ha comprobado que el factor de seguridad es grande, pues nunca se ha observado que-

maduras radioactivas, ni depresión de la médula ósea, ni lesiones de hipófisis, paratiroides o riñones.

Las probabilidades carcinogénicas del I 131 sobre los cuales existe marcada prevención, pueden ser casi totalmente desechadas pues éste isótopo libera el 97% de su energía dentro de los tejidos en el término de 30 días. Todas éstas experiencias y comprobaciones se sacan de 10 años de continuo manejo.

La más clara indicación del I 131, es la enfermedad de Basedow, donde ha sido instituido por la convicción de un alta eficacia, por precisamente, la sobreactividad de toda la glándula respondiendo en ésta forma, mejor que en el bocio nodular.

La dosis adecuada es un problema a resolver, el désideratum sería establecer la dosis óptima, o dosis efectiva mínima capaz de obtener integralmente los resultados deseados, evitando la aparición de efectos desfavorables, imputables a una hiperdosificación cual sería el mixedema.

Para obtener un resultado aproximado se podría hacer por el peso de la glándula y la can-

tividad de I 131 a suministrar por gramo de tejido, desde que es obvio que el resultado deriva de la interacción de dos variables, masa y energía.

La estimación comunmente se hace por palpación, considerando que la glándula normal pesa 20 grs. término medio, el peso de cada bocio se establece por comparación; como vemos puede ser factor de gran error por ello ahora se usa el cortador de centelleo que da la cifra con bastante precisión.

Si bien existen fórmulas para calcular la dosis de I 131, se ha establecido en la práctica una dosis media oral que oscila entre 0.14 y 0.16 milicuríes por gramo de glándula.

Deben tenerse en cuenta los diferentes patrones al comparar las dosis diferentes prescritas por los diferentes autores; otra regla a tener en cuenta es que cuando el paciente ha sido tratado con iodo, antitiroideos de síntesis o se le ha hecho radiografía contrastada con una sustancia iodada el tratamiento con el I 131 debe ser propuesto por lo menos durante 4 semanas o más.

Administrada la dosis el enfermo debe ser examinado cada 2 meses hasta que se obtenga el es

tado de entiroidismo y seguirlo cada 2 años al efecto de un mayor contralor.

Si se comprueba luego de un plazo prudencial, que el efecto de la droga no se ha hecho sentir, se debe repetir cuantas veces sea necesario; éste periodo por lo general se calcula entre 8 a 16 semanas y entonces se nota que el enfermo va gradualmente retornando al entiroidismo.

La acción puede variar en cada enfermo pero en la mayoría, ya a los dos meses se puede obtener un metabolismo basai normal, aunque como ya habíamos dicho el 97 % de las radiaciones se efectúan en 30 días, el efecto sigue unas semanas más.

Cuando el efecto es propicio vemos a los bocios retrogradar de tamaño, dejando en muchos casos de ser palpable, también vemos que adquiere mayor consistencia.

En otro aspecto, si consideramos una fibrilación auricular vemos que la respuesta es espectacular; un cambio en la exoftalmía las modificaciones son insignificantes.

Si la dosis inicial es tal que una rápida respuesta terapéutica es obtenida, la posibilidad

del mixeema se acrecienta; a éste respecto debe destacarse que en todas las estadísticas cuentan con algún caso de mixeema por exceso de dosis, factor a considerar pues su instalación de ocurrir es definitiva; fuera de ésta complicación ninguna otra se ha comprobado.

En los días que siguen a la administración del I 131 se puede observar un aumento de la glándula que sería debido a una tiroiditis radioactiva, que retrograda espontáneamente

Los enfermos que tengan una hiperplasia difusa de la tiroides y que se deba a un nódulo solitario, es aconsejable no hacerle el tratamiento con el I 131 pues sabemos que éstos nódulos son parcialmente carcinogénicos, entonces se debe recomendar su extirpación quirúrgica y además de ello tiene otro inconveniente en su tratamiento con el I 131 y es que se necesitan altas dosis para encontrar el efecto necesario, pues se llegó a dar término medio 57.3 milicuríes por gramo.-

También debemos decir que es altamente eficaz el I 131 en el tratamiento del cancer tiroideo único o con metástasis.

Como final, podemos decir con Alice Cope

que ninguno de los tres métodos, médico, quirúrgico o con todo radioactivo pueden calificarse como lo mejor, pues los tres se dirigen en realidad a anular la acción del órgano, que solo es testigo de la enfermedad; la glándula tiroides.

Lo que sería preciso es encontrar un tratamiento dirigido contra el estímulo que influencia a la tiroides, que para algunos autores radicaría en el sistema nervioso central, intercalándose entre el mismo y la glándula, la hipófisis anterior.

También habría que tener otros factores en cuenta como son el hereditario, y el emocional, éste último condicionado por el medio y la atmósfera moral en que vive el enfermo.-

- - - -

J. S. M. L. A.

B I B L I O G R A F I A

- Bartels E.C.- Propylthiouracil its use in the preoperative treatment of severe and complicated hyperthyroidism West Jour Surgery 56, 226 1948.-
- Cabarrou A y Caino H.- Tratamiento del hipertiroi-  
dismo en tiouracilo y metiltiouracilo- Soc. Med.  
de La Plata 13 - 547 - 1948.-
- Cope Oliver E. Confiaría la cirugía a la medici-  
na el tratamiento del hipertiroidismo ? Uña Médico  
pág. 2415 - 1951.-
- Crile G.- Tratament of hyperthyroidism: Surg Gi-  
nec and Obst. 91, 210- 1950.-
- de Gennez L.- Bricaire H. Courjaret E.- Resultats  
obtenus dans 48 cas de maladie de Basedow traits  
par le propyltiouracile. Bull mens Soc Hosp Paris  
66, 893 - 1950.-
- Fewell R.A. Engell E.F. - Acute thrombopenic pur-  
pura associate with administration of propylthiou-  
racil Jour A.M.A. 143 , 891 - 1950.-
- Fletcher and Massie.- Agranulocytosis due to pro-  
pylthiouracil Ann. Int. Med 32, 137 - 1950.-
- Graner, De Witt and Elkin.- Thiouracil and Propyl-  
thiouracil in the presurgical and medical manage-  
ment of thyrotoxicosis Amer Jour Sc. 63, 215 - 1948.

Largé and Taylor.- Treatment of the patient with hyperthyroidism. Amer Jour Med 213, 220- 1950.-

Means J.H. Tiroides y sus enfermedades.

Membrives Reforzo: Tratamiento del hipertiroidismo. Día Médico pag. 2503 - 1950.-

Poates H.R.G. Final results of large-tem therapy with methylthiouracil in thyriotoxicosis J.

the clinical use of methyl or propylthiouracil.

Acta Med. Scand Supp 239, 391 - 1950.-

Lahey F. Surg Clinic N.A. 31,827 - 1951.-

Soleil M. and Foreman.- Jour Clinic Invest. 20, 1367 - 1949.-

Reavers y colaboradores.- Use of 1 Methyl 2 - mercaptoimidazol in the treatment of hyperthyroidism. Jour Med - Amer 1410 - 1950.-

Richards C.H. and McCullagh. Arch Int Med 4,87 1951.-

Trippele O. Sheline G. and Clark. Med Clinic N.A. 35, #37- 1951.-

Seidlin S.M.- Marinelli and Oshry E.- J.A.M.A. 132, 838 - 1946.

Duncan G.- Enfermedades del metabolismo pag. 217 1946.-

Cautaron and Trumper.- Clinical Biochemistry Ed.

Saunders Co pag. 215 - 1945.-

Haussay B. y Colab. - Fisiología humana. El Ateneo  
pag. 687 - 1946.-

Chapman and Evans. med Clinic. N.A. 1211 - 1949.-

Cabarrou A. y Caino H. - Las drogas antitiroideas  
en el tratamiento preoperatorio del Hipertiroidis-  
mo. 7º Congreso Nac. de Ciruj. Bs. As. Agosto 1950

Feller O. Chaicoff and Taurog A. - Endocr. 45, 464-  
1949.-

Ravens M.S. Atwood E.B. Jour Clinic Invest 28,  
1347. 1949.-

Fink and Fink R. M. - Science 108, 219 - 1948

De Robertis E. Anat. Rec 80, 219 - 1944.-

Start P. Petit O. Chaney G. Rollman E. - Jour  
Clinic. Endocr. 10, 1237 - 1950.-

Greer M.A. Jour Clinic Invest. 30, 301- 1951.-

Pochin E.E. - The Lancet 59, 84 - 1950.-

Halhman B. - Boy P. and Hagewood M.A. - Arch. of Int  
med. 87, 817 - 1951.-

Fermi E. - Nature 133 - 757 - 1934.-

Rossi R. - Rev. Hosp Policlínico 96 - 1948.-

Schaposnik Fidel. - Progresos Terapéuticos de Me-  
dicina Interna 1948 - 1950.-

Puyó Villafane E. - Sem. Med 935 - 1946.-

Hamilton J.G. and Soley M.H. - Amer. Jour Physiol.

127, 557 - 1939.-

Berger M. et Fontes L.- Jour de Radioli et  
d'electr. 31, 302 - 1950.-

Kall J.E.- Jour Clinic Endoc. 10, 996 - 1950.-

Stanley and Atwood.Endocr. 45,49 - 1949.

Allen H. Libby R.- and Casseu B. Jour Clinic.  
Endocr. 11, 492- 1951.-

Neston A.S.- Ball R. P. Frantz K.V. and Palmer W.  
E.- Science 95, 362 - 1942.-

Keating F.R. Power M. H. Berkson J. And Haines S.  
F. Jour Clinic Endocr. 26, 1138 - 1947-1950.

Williams R.- Raffe H. and Bernstein B.- Jour. Clinic.  
Investig 28, 1222 - 1949.-

Kiss J.P. - Jour Clinic Endocr. 11, 289 - 1951.-

Cabarrou A. Tiouracilo y derivados en el trata-  
miento preoperatorio del hipertiroidismo- 1er. año  
de adscripción a la I Cátedra de Clínica Médica. Fa-  
cultad de Ciencias Médicas de La Plata. 1947.-

Cabarrou A. y Caino H.- El Iodo Radioactivo en la  
Patología tiroidea. Presentado a la Soc. med. de  
La Plata 28/VIII/51 (en prensa).

- - - -

J. H. May

Doc 70 pages -  
Y.P.



*[Handwritten signature]*  
DR. FLAVIO J. BRASCO  
Médico

29/11/57