

PROBLEMAS DE FISIOPATOLOGIA QUE PLANTEA LA REVISION DEL MECANISMO DE ACCION DE LOS NUEVOS FARMACOS ANTITIROIDEOS (*)

Dres. Ch. de NOGALES, J. de NADAL y L. TARRIDA

El descubrimiento de la «acción inmediata de los tioderivados», del que dimos cuenta a la Asociación el 11 de junio de 1945, repercutió transcendentamente sobre los problemas fisiopatológicos y clínicos que la nueva quimioterapia anti-tiroidea de síntesis plantea. Concretamente, podemos decir que en el aspecto fisiopatológico, nuestros conocimientos sobre los efectos de estas drogas aumentaron desde entonces y que a la vez surgieron nuevos y apasionantes problemas; pero no es menos cierto que la base teórica que hasta entonces pretendía legitimar su empleo, y que reposaba precisamente en una supuesta actuación a la larga de estas drogas, sufrió un rudo embate. Como consecuencia de todo ello, una terapéutica que se consideró racional se evidenciaba a nuestros ojos como profundamente empírica.

Este estado de cosas exigía un nuevo replanteamiento del problema. Por tanto, nos esforzamos en aprovechar los nuevos hechos descubiertos, no sólo en un sentido clínico práctico, campo en el que fueron fecundos en resultados que ya han sido divulgados, sino también como medios de investigación fisiopatológica. Desde un principio hemos sostenido que, si bien estas drogas pueden ser discutibles como recurso terapéutico, en modo alguno lo son como medio puesto al servicio de la investigación. En este sentido les concedemos un valor extraordinario.

Dado, pues, que se había evidenciado el efecto inmediato de estas substancias, se imponía el estudio del mismo. Establecimos para ello lo que hemos denominado el «test de respuesta inmediata a los tioderivados». El objeto de este test era el análisis tan exhaustivo como posible de la respuesta orgánica al fármaco. La ejecución de esta prueba tal como la estatuímos, establecía una cuidadosa observación del sujeto, durante plazos que variaban de dos a cinco horas subsiguientes a la administración del fármaco (tiourea, tiouracilo, metil-tiouracilo, amino-tiazol, o tiourea inyectable). Previamente se había realizado una determinación metabólica en condiciones basales y se había tomado nota de las principales constantes vegetativas. Las dosis de droga empleadas eran muy moderadas, puesto que pudimos pronto objetivar los intensos efectos que eran capaces de producir dosis inferiores a las hasta entonces utilizadas por toma.

El paciente al que se le practicaba el test se mantenía bajo control médico durante el tiempo señalado, que corresponde al que se sabe permanece en sangre antes de eliminarse la mayor parte de una dosis aislada del tioderivado. Durante este lapso de tiempo se realizaban varias determinaciones metabólicas y se controlaba repetidamente la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria, la temperatura corporal. Se registraba la aparición de cualquier manifestación, tal como fenómenos vasomotores, poliuria, etc. En algunos casos se realizaron además hemogramas, determinaciones de glucemia, colestestina, etc. Se iniciaron más recientemente, gracias a la amable colaboración del Servicio del doctor Ley, estudios electroencefalográficos, realizados bajo los efectos de la droga. Esta manera de proceder no tenía precedentes, cosa lógica, pues habría sido absurdo investigar la acción inmediata de un fármaco que se pretendía actuaba a la larga tras prolongado período de latencia. Este error de la pretendida latencia parece tener su origen en el pensamiento apriorístico de que los fenómenos que determinaba la droga suce-

(*) Ponencia presentada a la Asociación de Endocrinología y Nutrición de la Academia de Ciencias Médicas de Barcelona (18-VI-46). Este trabajo se publica coetáneamente en la revista «Clínica Contemporánea», de Lisboa.

dían en el mismo orden cronológico que se hacía ostensible en el animal de experimentación, y no hay que olvidar que lo primero que se hacía perceptible en la rata era el bocio, y sólo después se buscó la repercusión metabólica. Se infirió de aquí que la acción primaria de estas drogas era tiroidea, porque tiroidea era la primera evidenciación de la misma. Un error de este tipo no es único en la historia de los tioderivados, como en seguida veremos.

El estudio de los tests que han sido obtenidos con arreglo a la pauta descrita, ha proporcionado datos y planteado una serie de problemas de tan alto interés, que una teoría del mecanismo de actuación de estos fármacos que los ignore, como ocurre con la actual, es decir, la de Astwood y Mackenzie, no puede considerarse como legítima y admisible, mientras que, a la inversa, los nuevos datos aportados y la solución de los nuevos problemas surgidos parece ser el camino obligado para aclarar la, hasta ahora no resuelta, cuestión del mecanismo de acción de estas drogas.

El objeto de esta comunicación es, precisamente, plantear estos problemas. Para ello damos cuenta de los fenómenos observados.

El total de casos observados bajo el punto de vista del test de respuesta inmediata a los tioderivados, sobrepasa el centenar, y más de quinientas determinaciones metabólicas han sido realizadas. Para dar homogeneidad a este serie, se utilizan sólo los casos en que se empleó un mismo fármaco: tiourea, a una misma dosis: 0,37 gr. y con intervalos de tiempo entre cada metabolismo iguales. El total de casos son los que la señorita Llado ha sido tan amable de elaborar nuestras gráficas, es de 64. En todos los tests se pudieron evidenciar oscilaciones en la cifra metabólica. Es, pues, éste el primer hecho que se deduce: la acción inmediata del fármaco sobre las oxidaciones.

El número de metabolismos realizados para cada test ha sido de tres: un metabolismo basal y dos «metabolismos de droga». Las separaciones entre cada determinación han sido de media hora. Un estudio perfecto de la respuesta exigía teóricamente una metabolimetría continua. En los tests más recientemente realizados, excluidos de esta serie, el número de determinaciones es habitualmente de 5. En todo caso, hay factores, que se apartarían de lo que queremos valorar, que no pueden ser olvidados: uno de ellos sería la velocidad de absorción de la droga. Los tests con tiourea inyectable, de los que también tenemos experiencia, excluyen este error.

Si en el conjunto de los casos consideramos el metabolismo basal inicial en cada uno de ellos y lo relacionamos con el tipo de respuesta, observamos que los metabolismos altos dan un gran porcentaje de reacciones de descenso, en tanto que los bajos iniciales dan un predominio de reacciones invertidas. Estas diferencias en la respuesta se acusan tanto más cuanto más nos separamos de la zona de la normalidad al empezar la prueba. Esto es bien evidente en la gráfica, que recoge la totalidad de nuestros casos, clasificándolos según el tipo de reacciones que hemos establecido. En ella puede verse que, si excluimos los metabolismos comprendidos en la zona + 10 — 10, los situados por encima de ella presentan reacciones de descenso en el 69 por 100 y reacciones invertidas en el 31 por 100, mientras que los situados por debajo de la misma ascienden en un 75 por 100, descendiendo tan sólo el 25 por 100. Esto podría suponer la traducción gráfica de una tendencia a la normalización. Ciertas consideraciones nos invitan, sin embargo, a la máxima prudencia: sesenta y cuatro casos en un estudio de este tipo no nos parecen suficientes, y el número de determinaciones metabólicas en cada caso es inferior, sin duda, a lo que sería necesario para juzgar más exactamente lo que sucede. Por tanto, creemos que sólo tres conclusiones son legítimas por ahora: la primera es que el fármaco actúa de modo inmediato; la segunda, que se produce durante un cierto lapso de tiempo una inestabilidad metabólica, y la tercera, es que esta inestabilidad metabólica expresa, según toda verosimilitud, además de la acción de la droga, una reacción orgánica.

El test de respuesta inmediata a los tioderivados nos orientó hacia la necesidad de desglosar lo que realmente era actuación del fármaco y lo que, no siendo lógico atribuirle, había de ser valorado como respuesta orgánica. El descenso de las oxidaciones lo atribuimos inmediatamente a la acción de la droga, mientras que a la

llamada reacción invertida le impusimos el carácter de respuesta. Otro problema a resolver era el modo de enlazar el efecto inmediato o de dosis única con la acción curativa del tratamiento sostenido a la larga. Un problema más, y no el menor, que ofrecían estas drogas, era el hecho de que la misma causa eficiente para provocar la remisión del hipertiroidismo y llegar incluso hasta un mixedema, parecía reanudar, no una depresión del tiroides, sino un estímulo, y preparar, a la larga, una recidiva.

Ante todo esto se imponía agrupar todo lo ya adquirido para, utilizando un concepto del profesor Marañón, hacer que el hueco que dejaba lo desconocido, al estar delimitado por lo conocido tomara una forma: «Una forma de hueco, pero tan exacta como la forma positiva de los conocimientos comprobados.»

Nos pareció que la acción inmediata descubierta de estas drogas, que en modo alguno podía ser explicada por la teoría antigua, volvía a replantear el problema de una posible actuación periférica de estas sustancias químicas, acción que de una u otra forma realizase una homeostasis de la tiroxina.

El análisis de los razonamientos que llevaron a los primeros investigadores a la exclusión de una acción periférica de los tioderivados que incidiese sobre la tiroxina, nos convenció de que eran pobres y poco demostrativos. En efecto, nada se oponía a que estos fármacos realizasen en la periferia una acción semejante a la que desarrollaban sobre el tiroides. Si allí la tiroxina era interferida en la fase de síntesis, en la periferia podría serlo en la fase de desintegración. Dado que en la constitución de la molécula hormonal era el yodo robado, ¿por qué no podría serlo al catabolizarse la hormona tiroidea para actuar periféricamente? Si estos fármacos interferían el metabolismo hormonal del yodo, era poco verosímil que le hicieran de modo tan localizado como se pretendía; es decir, exclusivamente en la glándula. Según Walter, Riker y Wescoe, la única enzima oxidante fácilmente inhibida por el tiouracilo, es la tirosinasa; pero la tirosinasa, realmente, está repartida por todo el organismo y no se limita al tiroides. Gyorgy no parece tampoco admitir la teoría de Aswood y prevé que estos cuerpos pueden ejercer sus efectos retardando las oxidaciones. Vilaclara nos ha hecho un avance de prometedoras investigaciones que le han llevado ya a demostrar una acción bacteriostática de estas drogas; es posible que esta acción la realicen interfiriendo el metabolismo del germen. Williams, Weinglass, Grosvenor y Bisell han demostrado que el tiouracilo tiene sobre el animal joven efectos más intensos que la tiroidectomía; y, además, no sólo retrasa el crecimiento normal, sino que anula la hormona de crecimiento, que tendría una acción demostrada en el animal sin tiroides. En seguida aludiremos a que, respecto al metabolismo del yodo, también estas drogas tienen efectos más intensos y rápidos que la propia tiroidectomía. Todo esto parece suficiente para invalidar la teoría de que estas drogas no actúan periféricamente y sólo interfieren a la tiroxina en el tiroides en el momento de su síntesis. Pero téngase en cuenta, además, que la argumentación utilizada para defender el criterio de la acción central del fármaco, es reversible. Se argumenta diciendo que la tioureá no destruye la tiroxina, porque si damos tiroxina el tiroides no se hiperplasia, lo cual sucede si damos tioureá sola; luego, se concluye, que la tiroxina no es destruida por el tioderivado. Pero, ¿no será más lógico entender esta argumentación al revés? O sea: la tiroxina que destruimos con el tioderivado la compensamos con la que administramos; al no crearse ningún déficit, el tiroides no sufre estímulo alguno; por lo tanto, no se hiperplasia. Podemos finalizar, pues, este punto diciendo: la argumentación que hasta ahora ha pretendido localizar la acción de los tioderivados en el tiroides, afirmando que se limitaba a interferir allí la síntesis de nueva tiroxina y que, por tanto, su acción sólo se evidenciaba lentamente, no sólo es pobre, sino que, realmente, ante la acción inmediata demostrada y otros hechos aludidos, es absolutamente insostenible.

Por todo ello, hemos llegado a la conclusión que la clave del problema de los tioderivados debíamos buscarla en el metabolismo del yodo, entendido en un sentido más amplio que hasta ahora, y en una descarga tiroxínica compensadora de la acción periférica de la droga. Este último concepto no ha sido aún vislumbrado en la historia de los tioderivados, pero lo creemos del más alto interés. Esta ponencia plantea la cuestión de si los problemas que aun subsisten pueden ser resueltos, o avanzar hacia una resolución, ayudados por la nueva orientación que ofrecemos.

Al tratar del problema del yodo, es imposible detenerse el tiempo que quizá sería necesario para fundamentar sólidamente nuestra argumentación. Nos ha parecido que los datos proporcionados por el metabolismo del yodo en relación con estos fármacos, son más significativos de lo que se admite.

El yodo es, en efecto, un elemento valiosísimo en todo juicio sobre la función de la glándula tiroidea y sobre sus principios activos. El metabolismo del yodo en el organismo sometido a los tioderivados se caracteriza por los siguientes hechos:

- a) Eliminación urinaria intensamente aumentada.
- b) Considerabilísima y brusca disminución de la yodemia, que alcanza niveles asombrosamente bajos, inferiores a los del mixedema y de la tiroidectomía.
- c) Intensa pérdida del yodo en el coloide tiroideo.
- d) Acusadísimo descenso de la capacidad tiroidea de fijar yodo.

A nuestro juicio, no es lo último que hemos señalado lo fundamental ni lo primario. La velocidad de los fenómenos en producirse es mucho mayor que después de la tiroidectomía, los niveles de yodemia alcanzados son muy inferiores. Todo pasa, pues, no como si el yodo no pudiera incorporarse a la tiroxina y lentamente se fuera constituyendo un déficit, como pretende Astwood, sino que parece que todo el metabolismo del yodo estuviera interferido. Podríamos decir que todo pasa como si el yodo fuera «descaracterizado». Naturalmente, este concepto sólo es correcto en el sentido de liberación del yodo de sus engarces orgánicos. Y es que parece que de una forma u otra estas drogas provocan la transformación del yodo orgánico en yodo inorgánico, que toma una dirección única hacia el emunctorio renal. Astwood no admite el factor déficit yódico en la génesis de los fenómenos que fué él quien primero observó. Su fundamento, que ha ejercido gran influencia en toda la historia de los tioderivados, es que en la rata que coetáneamente recibe tioderivados y yodo, sigue constituyéndose un bocio. Landgrebe y Campbell, después de afirmar que el bocio de la tiourea y el del déficit yódico son idénticos, aduce que el yoduro administrado exige, desde que se administra hasta que pueda entrar en contacto con la tiroxina, un lapso considerable de tiempo y transformaciones metabólicas que pueden ser interferidas por la tiourea. Además, señalan que la tiourea tiene una afinidad para el yodo desde antiguo conocida: constituyéndose el hidroyoduro disulfúrico de formadina. Parece razonable, por lo tanto, que la continua presencia de tiourea en el tiroides impida a todo yodo libre intervenir en la constitución de la molécula de diyotiroxina y así interferir en la síntesis de tiroxina. Así terminan Landgrebe y Campbell, pero si es así también parece razonable suponer, pues, que este fenómeno en modo alguno se limita al espacio tiroideo, sino que se extiende a todo lugar del organismo donde hay yodo libre o liberado.

El yodo que desciende en sangre y marcha por orina es un exponente de tiroxina destruída, y esto es hondamente significativo.

Liberación de tiroxina

El otro factor que a nuestro juicio es capaz de proyectar luz sobre el problema de los tioderivados, es el concepto de liberación brusca o rápida de tiroxina a la sangre. Es, quizá, poco frecuente encontrarlo en fisiopatología. A pesar de ello, nos parece legítimo aplicarlo aquí y, en cambio, consideramos inconcebible bajo un punto de vista biológico, el estado de un animal o un ser humano con una situación apremiante por déficit tiroxínico periférico y que no acierta a poner en juego sus reservas de hormona tiroidea. El hipertiroidismo de aparición brusca, de desencadenamiento psicógeno, sobre el que tanto y tan justamente han insistido Marañón, Bram y otros, se explica bien por este mecanismo. Hemos tenido el cuidado de investigar en nuestros enfermos basedowianos que tenían bocio evidente, qué fué lo primero, si la sintomatología funcional o el bocio, y en una gran proporción de ellos resultó que el bocio vino después. Hemos visto muchos hipertiroides que «aún» no tenían bocio y, quizá, no llegarían a tenerlo nunca. Todo esto es bien sabido. Las cosas suceden como si lo primero que hiciese el basedowiano fuera entrar en una situación de déficit de la función de ahorro y exceso de liberación hormonal. La descarga brusca de tiroxina no es un hecho desconocido, y así, los profesores Garnier y Hugenin, que han redactado el capítulo sobre tiroides en el «Traité de Physiologie Normale et Pathologique» dirigido por Roger y Binet,

dicen: «En ciertas circunstancias de sobreactividad funcional las substancias elaboradas por la célula tiroidea salen inmediatamente por el polo vascular y pasan directamente a la sangre.» MacCullagh y MacCullagh estudiaron la respuesta de la yodemia ante un brusco e intensísimo ejercicio. El subsiguiente ascenso a una caída primaria lo interpretaron como índice de una descarga tiroxínica. El papel que la descarga de tiroxina pueda jugar en la reacción de Cannon o en el estado de alarma de Seyle, no corresponde ser analizado aquí, pero sabemos bien que «existe una función tiroidea muy sensible a las variaciones de la yodemia y que cada vez que ésta desciende al organismo pone en circulación más coloide». Creemos que es admisible que, si esto produce en tono menor y adecuadamente a las necesidades orgánicas, puede en ocasiones realizarse en exceso y borrascosamente. Si la emoción o el ejercicio violento pueden desencadenar la liberación de los productos hormonales del tiroides de una manera más intensa y rápida que habitualmente, ¿por qué el brusco descenso de las oxidaciones periféricas provocado por los tioderivados no ha de ser estímulo para hacerlo? Si hemos insistido sobre este punto es porque este concepto de secreción tiroidea paroxística o compensadora que no hemos hallado en la bibliografía sobre los tioderivados, parece capaz de explicar muchos hechos oscuros.

Todo ello, nos invita a plantear las siguientes

Consideraciones fisiopatológicas

El estudio del test de respuesta inmediata a los tioderivados, parece demostrar una acción global del fármaco, central y periférica que se desarrolla sin exigir tiempo alguno de latencia. No está aclarado en qué consiste, en sus últimos detalles, esta actuación periférica. Todo pasa como si la acción de la tiroxina estuviese inhibida; por ello descienden las oxidaciones y todo sucede como, si a la vez, hubiera una mayor destrucción de la hormona; por ello aumenta la yoduria y la yodemia baja a niveles mínimos, que no pueden ser cuantitativamente explicados de un modo suficiente por descenso del yodo inorgánico; en efecto: se sabía que la mayor parte del yodo hemático era yodo hormonal, pero después de las últimas investigaciones de Trevorrow, Grigaut, Guy Laroche, el yodo hormonal representaría nada menos que el 80 ó 90 por 100 de la totalidad de yodo hemático. Es comprensible que ante el descenso de las oxidaciones periféricas el organismo reaccione y la reacción adecuada sea la liberación de hormona para substituir a la desintegrada. Las, hasta ahora sorprendentes, reacciones invertidas, es decir, el ascenso metabólico por encima incluso de las cifras iniciales, son fácilmente explicables si admitimos una descarga compensadora de tiroxina, pues la tiroxina endógena madura, está en condiciones de actuación inmediata. Lo que hemos llamado período anfóbico del metabolismo corresponde a una fase en que esta constante parece sometida a dos tendencias que actúan en sentido contrapuesto: la del fármaco y la de la respuesta a que da lugar. Esta respuesta, que consiste en una descarga de hormona, acaba por agotar las reservas de la glándula, y como los mecanismos periféricos de ahorro del yodo están interferidos, el circuito del yodo queda interrumpido. Responder al fármaco es agotar las reservas de hormona y caer en un balance negativo del halógeno. Los enfermos de Danoswki en los que se realizaron yodemias son bien demostrativos en este sentido; en el caso 1.º, cinco semanas después de dar tiourea la yodemia asía de 13 gam. por 100 a 6, y cuatro semanas más tarde está a 3,5 gammas. En el caso 2.º, la yodemia desciende hasta 0,6; en el 3.º, hasta 3,8; en el 4.º, hasta 0,9. El contraste es llamativo en dos casos, en que después de la tiroidectomía la yodemia permanece a 22 y 14 gammas, respectivamente. Aun cuando las respuestas inmediatas al fármaco sean distintas en unos y otros sujetos, a la larga todos llegan al estado aludido. Esto explica que respondan al tratamiento de modo parecido enfermos que respondían al test de modo diverso, incluso aquéllos que dan intensas reacciones invertidas, cosa que señalamos hace tiempo.

Nuestra manera de ver, que invierte la concepción clásica sobre el problema de los tioderivados poniendo donde se admitía el efecto y el efecto donde se suponía la causa, parece concordar, además de lo ya señalado, con los datos de histología tiroidea de los animales sometidos a estos fármacos. Lo primero que se observa

en el tiroides del animal al que se le administra la droga, es el vaciamiento del coloide. Empleando dosis que resultan mortales para el 50 por 100 de los animales de la experiencia, Perrault Bovet y Prouguet hallan desaparición del coloide tiroideo. Es curioso que resulte un hallazgo anatomopatológico único, no observándose alteraciones en ningún otro órgano. No es menos curioso que si el animal no muere en lo que podríamos llamar la fase de apuro, se recobre perfecta y rápidamente. Otros trabajos son concordantes. Las microfotografías de Higgins son muy demostrativas: cuanto más numerosas han sido las dosis, mayor vaciamiento de coloide. A medida que se agota el coloide aparece y se desarrolla la hiperplasia. Se ha señalado como efecto favorable de esta medicación el que cuando se utiliza preoperatoriamente y luego se realiza una tiroidectomía subtotal, no se presentan las crisis atribuidas a la liberación brusca de hormona. Sería una confirmación más al agotamiento tiroxínico que sufre el tiroides al enviar su secreción a la periferia para compensar el déficit. ¿No será, pues, legítimo establecer un paralelo anatomofuncional y clínico?

El vaciamiento en coloide de la glándula tiroidea es el equivalente de la liberación hormonal producida para atender al desequilibrio periférico metabólico que determina la droga. Si este vaciamiento sobrepasa su objetivo no sólo se restablece la cifra inicial metabólica, sino que se supera; las reacciones invertidas no son otra cosa que la expresión metabólica de una hiperrespuesta tiroidea. Cuando fracasa esta reacción histológica, cuando se llega a esta fase, las células del epitelio de las vesículas parece que contacten unas con otras, no hay coloide.

Como comentario a estas consideraciones fisiopatológicas podemos decir que esta manera de concebir los hechos no sólo explica lo que la teoría de Astwood no puede hacer, sino que en su conjunto está más acorde con lo que podemos considerar como legítimamente adquirido en fisiopatología. El fármaco no tendría los pretendidos efectos retardados. La abstracción de bocio yodorresistente se viene abajo. En realidad, sólo merecería ser así considerado como bocio yodorresistente aquel que no reaccionase a yodo administrado sin estorbar su aposición a la molécula de tiroxina. Este no es el caso del bocio de los tioderivados. El concepto recientemente defendido por el profesor Valdecasas y el doctor Cañadell, de analogías histológicas entre bocio endémico y bocio experimental con tioderivados, nos parece del más alto interés. En todo estudio encaminado en este sentido se requiere valorar la distinta velocidad de absorción, persistencia en el organismo y eliminación de una y otra sustancia química. De otro modo pudiera suceder que el tiroides pasara cortos plazos de tiempo sometido al tioderivado y largas fases bajo la acción del yodo, ya no interferida por la droga que se eliminó.

Con arreglo a la concepción que exponemos en cada dosis administrada de fármaco, reside la causa de la acción inmediata y el germen del efecto futuro. Lo que, por así decirlo, ata la reacción inmediata al efecto tardío que persiste más o menos tiempo después de suprimido el tratamiento, es la pérdida del yodo: porque el yodo se pierde se produce la reacción inmediata, porque el yodo se ha perdido y el organismo se ha empobrecido en el halógeno, se obtiene un efecto terapéutico.

En resumen, la droga hace muy poca cosa: barre de yodo al organismo. Lo que sucede después se puede descomponer en dos aspectos, que serían el aspecto pasivo y activo de la manera de responder del organismo; de otro modo, el organismo sufre los efectos de la pérdida de yodo y elabora sus reacciones ante este hecho. Esto nos llevará a decir, al hablar de la clínica, que no hay que pretender efectos excesivos, porque no conviene que las reacciones sean demasiado intensas, ya que en la reacción al hipotiroidismo provocado por la acción excesiva de la droga está el germen de la recidiva. Es bien curioso y demostrativo en este sentido el curso que siguieron los enfermos de Nussey, en los cuales se ha podido observar una relación inversa entre el tiempo que duró el tratamiento y el que tardó en aparecer la recidiva. Aquellos que dieron un promedio de 10 1/2 m. de tratamiento, la recidiva surgió a los 8 1/2 m. Después de la interrupción, los que sólo estuvieron en tratamiento 4,7 m. permanecieron en remisión 11,7 m. Si la duración de la remisión estuviera en relación directa con la duración del tratamiento, teóricamente deberían haber estado en remisión 5,8 m. Permanecieron, pues, casi exactamente el doble de tiempo.

Consideraciones clínicas

Si logramos demostrar que el mecanismo de actuación de estas drogas es tal como ha sido expuesto, se impondrá plantearse de nuevo el problema de estos farmacos en relación con la clínica. Hace ya tiempo que dijimos: «Sólo el día que sepamos como actúan los tioderivados podremos juzgar con precisión y racionalmente hasta qué punto son buenos y hasta qué punto son malos desde un ángulo fisiopatológico.» Las líneas de movimiento de la actuación yátrica ante el hipertiroideo antes de la irrupción de la quimioterapia de síntesis en este campo de la terapéutica, nos parece que sin forzar los hechos se podían esquematizar así: Se pretendía deprimir la función tiroidea excesiva hasta conducirla a la normalidad; neutralizar el exceso de tiroxina, cosa quizá ilusoria, y defender a los tejidos del exceso de hormona circulante. En realidad, cada objetivo señalado hace del fracaso en haber logrado el anterior, pero no hay duda de que en modo alguno estábamos desarmados ante el enfermo y que las finalidades propuestas eran biológicamente perfectas. Cuando aparecen los tioderivados nos encontramos con que se hace terapéutica única, el 90 por 100 de los enfermos remiten rápidamente, y si tenemos en cuenta que el 10 por 100 restante corresponde a enfermos en que la terapéutica no es tolerada, resulta que el 100 por 100 de los que la toleran remiten. Si lo decimos de otro modo, tanta eficacia deja de ser sorprendente y se hace muy comprensible: el 100 por 100 de los hipertiroideos a quienes se les quita el plus de tiroxina y yodo (y a veces algo más del plus), dejan de serlo.

Pero si recordamos su modo de actuación en relación con lo que quedó expuesto, hemos de convenir en que desde un punto de vista biológico y fisiopatológico, el mecanismo por el cual despliegan su actuación no es absolutamente correcto. Y no lo es, a nuestro juicio, por dos razones fundamentales: una, porque hay evidencia de que interfieren sobre un mecanismo de tan alta transcendencia fisiológica, como son los sistemas de oxidación periférica, y otra, porque desencadenan un hiperestímulo sobre una glándula a la cual el ideal yátrico es poner en reposo.

Resumen y conclusiones

1. Estas drogas actúan no sólo sobre tiroides, sino sobre el organismo, y no a la larga, sino de modo inmediato.

2. Resultado de su acción es una mayor destrucción periférica de tiroxina que se objetiva en un aumento de la yoduria y un descenso a corto plazo de la yodemia, así como en una caída del índice de oxidaciones.

3. Este hecho determina un estímulo para que el tiroides actúe compensadamente. En una primera fase, la glándula envía su secreción a la periferia. Esto se objetivaría en la normalización del índice de oxidaciones que la droga tiene la propiedad de descender.

4. Cuando la descarga tiroidea compensadora es intensa, es decir, tiene carácter de hiperrespuesta, las oxidaciones periféricas no sólo tornan al nivel, sino que lo desbordan en su reascenso.

5. Así se explican fenómenos hasta ahora aparentemente oscuros, tales como las respuestas invertidas a la droga, la lentitud en responder de los enfermos que tomaron yodo previamente, e incluso la agravación fugaz que algunos de éstos experimentan, pues todo ello depende de la existencia y liberación de mayores reservas hormonales.

6. La objetivación histológica de esta descarga que hemos ratificado en lo fisiopatológico y en lo clínico, es la desaparición del coloide del tiroides, que se observa de modo indudable en la glándula del animal de experimentación al principio de estar sometido a la droga.

7. Cuando el tiroides ha agotado sus reservas hormonales hace un intento de compensación de tipo diferente, poniendo en marcha los mecanismos de compensación histofuncionales. En la fase de hipertrofia e hiperplasia glandular, este intento está condenado al fracaso por la falta de yodo. La analogía con el bocio endémico es muy grande.

8. La acción terapéutica depende del mayor consumo del coloide tiroideo y de la eliminación del yodo. Como esto se produce para compensar una acción periférica que en modo alguno puede ser calificada de terapéutica y que es la única que realmente ejecuta el fármaco, puede decirse que el efecto terapéutico resulta de la compensación del efecto tóxico determinado por la droga.

9. Mientras con el gasto aumentado de tiroxina y eliminación de yodo que provocamos anulamos una función tiroidea excesiva, de lujo, que resulta nociva para el organismo, realizamos una terapéutica que, aun cuando de corrección fisiopatológica dudosa, resulta útil.

10. Si esta terapéutica no es conducida con una prudencia exquisita, puede provocar los siguientes efectos desagradables y peligrosos: a) una brusca deprivación tiroxinica que cambia brutalmente el estado orgánico y es comprensible pueda ser origen de trastornos; b) una preparación histofuncional tiroidea e hipofisaria que será la base anatómica del nuevo brote una vez que el yodo pueda ser utilizado metabólicamente sin interferencias exógenas de la droga.

11. La transcendencia de los fenómenos a que estos fármacos dan lugar, exigen no sólo una vigilancia clínica rigurosa, sino posiblemente más que eso. Nosotros hemos introducido el test de respuesta inmediata que nos llevó a la reducción de la dosis. Posiblemente esto es aún insuficiente y convendría un cuidadoso estudio de las yodemias, paralelo no sólo a la cifra de metabolismo de base, sino a la cifra de metabolismo de droga. Este metabolismo de droga podría hasta cierto punto medir la respuesta central, es decir, tiroidea, y quizá fuese deseable no agotarla totalmente. Sólo grandes estudios estadísticos pueden ayudar a resolver estos problemas.

Bajo un punto de vista a la vez fisiopatológico y clínico, ¿cómo valorar los tioderivados en la terapéutica endocrina?

Creemos lícito admitir que el tiroides es una glándula sometida a tres esferas de influencia o, si se quiere, a tres niveles de integración funcional: el metabolismo, el endocrino, o humoral, y el psiconervioso. Por otra parte, en el hipertiroideo suele existir una profunda raíz constitucional. Si admitimos la capacidad de causas exógenas para determinar la descomposición de un estado constitucional, hemos de llegar a la conclusión de que en el hipertiroidismo existe la potencialidad de evolucionar a brotes. Un brote sería un momento de descompensación que da lugar a un equilibrio morboso con tendencia a quedar fijado. Así se constituye un círculo vicioso. O si se quiere un sistema de fuerzas biológico. Para volver a la normalidad será necesario actuar contra este círculo vicioso. O sea contra el sistema de fuerzas que le fija. Este sistema de fuerzas supone un tipo de integración metabólica humoral y neurovegetativa que es precisamente la esencia fisiopatológica del trastorno. Y es sobre esa integración sobre lo que hay que actuar. Cada vez sentimos más entusiasmo por el concepto de que no enferma una glándula, sino un sistema o una integración funcional. Pensando así, es lógico que la corrección del trastorno hipertiroideo lo podamos abordar desde el ángulo metabólico, el humoral o el psiconervioso, o desde todos ellos a la vez. Pero si tenemos un recurso terapéutico suficientemente enérgico, puede ser suficiente actuar en un sentido único. Si esto es cierto, es así porque lo fundamental no es corregir el trastorno en su origen, sino destruir el círculo vicioso que lo fija.

Bauer, dice: «La glándula tiroidea puede ser el principal o único efecto de un estímulo excesivo originado en centros nerviosos autónomos. El hipertiroidismo que resulta de tal estado neurótico a su vez aumenta la irritabilidad nerviosa y emocional. Una vez establecido el círculo vicioso, es a menudo imposible discriminar dónde empezó la alteración, si en el S. N. o en la glándula.» Esto es exacto, pero podemos decir que esta discriminación no es necesario hacerla bajo un punto de vista práctico. De otro modo: podemos abordar por vía metabólica un trastorno desencadenado por vía psíquica.

Es esto lo que realmente hacemos cuando incidimos con estas drogas sobre el metabolismo del yodo. Al realizarlo así provocamos también un descenso de la impregnación tiroxinica de centros y actuamos favorablemente sobre la esfera

neurovegetativa. De donde resulta que con una determinación terapéutica única hemos actuado en dos direcciones, atacando en dos puntos el sistema de fuerzas que representa el equilibrio morboso.

Así, pues, por ejemplo, en los casos que corresponden al concepto de Bauer, casos frecuentes merecedores de ser designados como «órganoneurosis tiroidea de hipersecreción», podemos actuar a la vez sobre el metabolismo del yodo y sobre el psiquismo. Para que la ansiedad tome un camino visceral (el del tiroides), dice Conrad, debe existir una inestabilidad de integración (psíquica). Corregir el trastorno que da lugar al hiperestímulo, modificar el efecto del estímulo, romper el círculo vicioso, abreviar el brote y permitir el restablecimiento de una regulación normal es *no* lo que los tioderivados pueden hacer, sino la oportunidad que dan al organismo para que lo haga. De otro modo, el organismo tendría la capacidad de «sublimando», la acción biológicamente imperfecta de los tioderivados, volver a su normalidad.

El pronóstico del hipertiroideo tratado está en función de la manera como el tratamiento fué conducido, del modo de ser endocrino del sujeto y de las contingencias peristáticas. El tratamiento no debe ser tan intenso ni prolongado que ponga en marcha poderosos intentos de compensación. La constitución deberá ser valorada. Si a un enfermo que previamente a su descompensación tenía una constitución de Grave y le provocamos un artificioso hipotiroidismo, no hay duda que hemos determinado un estado biológicamente incongruente que no durará mucho. El concepto de Marañón de patología previa constitucional en las endocrinopatías es muy fecundo. Hemos de luchar contra lo que podría ser definido como la descompensación endocrinopática de una manera de ser constitucional, pero no ir contra la constitución en sí misma. Razonando así, ante ciertos enfermos nos parece mejor dejarlos seguir siendo algo hipertiroideos que seguir el consejo de Rivet de persistir en los tratamientos aunque los metabolismos se normalicen, porque, dice él, también se siguen tratando las sífilis negativizadas.

Para terminar, hemos de decir que pensamos que las dosis disminuídas en cuatro o seis veces en relación a las utilizadas por otros autores que hemos preconizado; que nuestro test de respuesta inmediata perfeccionada y estudiada estadísticamente, incluso en el sentido de prueba funcional tiroidea, el estudio de las modificaciones de la yodemia en curso de tratamiento, etc., pueden ser recursos que hagan el empleo de estas drogas más perfecto. Creemos que el médico necesita saber mejor que hasta ahora qué es lo que hace y lo qué es lo que sucede cuando utiliza estos tratamientos. Creemos que no debe bastar que una substancia del grupo provoque bocio en la rata para ensayarla en la clínica. Y que es necesario aprender a conocer el porqué y el cuándo de las reacciones tóxicas.

Pero creemos, sobre todo, que estamos frente a un problema en evolución sobre el que hay que exponer inquietudes y atraer la atención, pues estamos convencidos de que de la síntesis del trabajo de todos pueden obtenerse óptimos resultados en esta nueva vía de investigación fisiopatológica.