

EFFECTOS TOXICOS OBSERVADOS EN EL CURSO DE LA TERAPEUTICA CON TIODERIVADOS

Dres. CH. de NOGALES, L. F. TARRIDA y A. CASTELLÓ

ESTANDO nosotros interesados en los problemas clínicos fisiopatológicos y experimentales que plantea la introducción en Medicina de los tioderivados, hemos tenido ocasión de revisar bastante ampliamente la bibliografía extranjera, especialmente anglosajona; en curso de otros trabajos hemos creído de interés, para información del médico español, agrupar cuanto referente a toxicidad hemos recogido y ofrecerlo a la consideración del práctico.

En el editorial B. M. J., 18 de diciembre de 1943, se cita el ensayo por Astwood de una serie de substancias de acción antitiroidea (ácido paraaminobenzoico, tiocianato potásico y ácido tiobarbitúrico, entre otros 106 compuestos), encontrando el autor que debido a su pequeña toxicidad, la tiourea y el tiouracilo eran los más adecuados para su ensayo clínico. En él se da cuenta que en mayo del mismo año se dió el paso trascendental de llevar a la clínica estas drogas, empleadas hasta entonces experimentalmente. Se señalan los beneficiosos efectos obtenidos sobre el metabolismo basal, frecuencia de pulso, elevación de peso y colesterinemia. Se emplean dosis de 2 gramos de tiourea y de 20 centigramos a 1 gramo de tiouracilo. Como efectos desagradables se da cuenta de que la tiourea produce náuseas y alitosis, señalando también que ya en estos ensayos iniciales se observa un caso de agranulocitosis que evolucionó favorablemente, haciéndose constar que el paciente que la sufrió estuvo sometido «a unas dosis innecesariamente altas de tiouracilo: 2 gramos al día».

Este trabajo hace notar la rápida generalización de esta terapéutica, citando los resultados clínicos obtenidos por Astwood en América, pronto seguido por Williams y Bisell y en Inglaterra por Himsworth y otros.

Desde el primer momento queda planteada la cuestión de si esta nueva terapéutica desplazará a la cirugía en el tratamiento de los distintos estados hiperfuncionales del tiroides.

El editorialista dice: «Al presente este tratamiento está siendo empleado en el Hospital General de Massachusetts y en muchos otros Hospitales como preliminar a una intervención quirúrgica, pero no como sustituto de ella; el tiempo nos dirá si el tiouracilo es capaz de reemplazar al bisturí del cirujano en el tratamiento del hipertiroidismo».

En 1943, H. M. Himsworth, apoyándose en el testimonio de un considerable número de casos aparecidos en la literatura, afirma que no han sido constatados efectos tóxicos de esta droga, considerando que no existe contraindicación para emplearla en periodos prolongados. Sin embargo, añade, «sólo la prueba del tiempo puede informarnos sobre si la tiourea y el tiouracilo son tan inocuos como la experiencia hasta el presente sugiere, e indicarnos también los efectos lejanos de esta terapéutica. Los resultados hasta ahora obtenidos son tan brillantes que indican que con ellos hemos logrado unos agentes terapéuticos de eficacia muy superior a cualquier medicación hasta ahora empleada en el tratamiento de la tireotoxicosis». Para este autor sólo se han hallado dos desventajas poco importantes; en primer lugar el sabor desagradable de la tiourea, con la posibilidad de provocar náuseas y vómitos al principio del tratamiento, incidentes que se moderan mucho administrándola en cápsulas de gelatina, y en segundo lugar un olor dulzón que el fármaco confiere al aliento y que sería más molesto para el observador que para el paciente. En este trabajo no se señala ningún caso con alteraciones hemáticas.

B. C. Welsham, en una carta al editor publicada en el *Lancet* (5 de febrero de 1944), y refiriéndose al trabajo del profesor Himsworth a que nos hemos referido, advierte que después de haberlo leído empleó el tiouracilo en dos casos de tireotoxicosis observando que en ambos el recuento de células blancas sufrió un descenso notable cayendo alrededor de 2.200 con granulocitopenia, suspendiéndose la droga por considerar peligroso continuar el tratamiento. En los dos casos, cinco días después de haber suprimido el tratamiento, el número de células blan-

cas alcanzaba la cifra de 10.000, realizándose seguidamente y en ambos casos una tiroidectomía con éxito.

Estas observaciones sugieren al autor que la medicación debe ser empleada cuidadosamente y sólo cuando existan facilidades para realizar frecuentes recuentos hemáticos.

NEWCOMB y DEANE, en 1944, aportan un caso personal con granulopenia y trombopenia que se resolvió favorablemente.

Se trataba de una mujer de cuarenta y cuatro años, afecta de hipertiroidismo, en la que se inició una terapéutica con tiourea observando a los diez días notable mejoría; al cabo de cinco semanas de tratamiento y con un total de 83 gramos de tiourea administrada, la enferma presenta bruscamente epistaxis, púrpura generalizada y ulceraciones dolorosas de la mucosa bucal; el bazo no era palpable. Se suspende inmediatamente la droga. Al día siguiente las equimosis eran más numerosas, apareciendo hemorragias gingivales; el hemograma dió, en este momento, los siguientes datos: Hematíes, 4.500.000; Hemoglobina, 87 por 100; Leucocitos, 4.100; un 24 por 100 de granulocitos, plaquetas, 1.800; tiempo de coagulación normal y tiempo de sangría de más de cuatro horas. El segundo día después de la aparición de la sintomatología, continuó descendiendo (3.700), los polinucleares cayeron a un 16 por 100 y sólo había 900 plaquetas. Se hizo una transfusión de sangre total, cesando las hemorragias gingivales a los diez minutos, administrándose pentanucleósidos que se suspendieron a la sexta dosis por provocar fiebre.

El caso se resolvió favorablemente y una fórmula practicada diez días después señaló 6.200 leucocitos, con 36 por 100 de polinucleares y 67.000 plaquetas.

Los autores hacen notar que la enferma no había tomado ninguna otra medicación y creen que los efectos tóxicos observados deben ser atribuidos a la tiourea.

E. B. ASTWOOD, en junio de 1944, aporta 8 casos de reacciones tóxicas: en el 1.º de ellos observa aumento de volumen de la glándula tiroidea que le induce a disminuir la dosis de tiouracilo, asociando a este fármaco el lugol, lo que determinó una rápida disminución del bocio y la aparición de un cuadro de mixe-dema con metabolismo de -22 por 100. Esta asociación medicamentosa fué aplicada con buen éxito en otros dos casos. En una de las historias aportadas por el autor, la sustitución del yodo por el tiouracilo en el tratamiento, fué seguida de una agravación del cuadro, consiguiéndose una mejoría del síndrome sólo a las once semanas del tratamiento.

En otro caso también se indujo un mixe-dema con un metabolismo de -19 por 100. El autor refiere a un caso anteriormente aportado en el que apareció agranulocitosis provocada seguramente por una dosis excesiva de tiouracilo (2 gramos al día). Este paciente curó, observándose en el mismo posteriormente una reacción febril al sulfotiazol y una erupción escarlatiniforme a un barbitúrico, lo que hace pensar en la posibilidad de una mayor sensibilidad al tiouracilo en los individuos con tendencia a las reacciones alérgicas.

Se da cuenta de otro caso con intensa leucopenia: se trataba de un enfermo cardíaco en el que se consideró oportuno provocar un hipotiroidismo, para lo cual se le administraron 60 centigramos de tiouracilo durante sesenta y dos días, siguiéndose el tratamiento durante otros treinta y un días. El día 85 se observa extensa linfangitis con linfadenitis, a consecuencia de una herida sufrida en el dedo. Sólo siete días después se pudo controlar al paciente en la clínica; durante el intervalo sigue tomando tiouracilo y 24 gramos de sulfamidás; a su ingreso el recuento de leucocitos era de 2.000 con 5 por 100 de granulocitos. Se suspenden los dos fármacos, tratándose localmente la infección del dedo, y la estomatitis y faringitis ulcerosa que había aparecido. A los diez días se normalizó el hemograma.

El autor hace constar que es difícil determinar la responsabilidad respectiva de cada una de las drogas, recalcando que si el paciente hubiese podido ser controlado más cuidadosamente, su estado no hubiera llegado a la gravedad que alcanzó.

En otro caso, a los seis días de tratamiento con dosis de 0,60 gramos de tiouracilo, el metabolismo cayó de $+55$ a $+15$, pasando el pulso de 128 a 88. A los nueve días de tratamiento aparece hipertermia, suspendiéndose el tiouracilo, normalizándose la temperatura a las treinta y seis horas. Tres días más tarde, una dosis de 0,20 gramos fué seguida, a las nueve horas, de hipertermia brusca. Se cambia de fármaco, empleándose tiourea; las primeras dosis fueron mal toleradas, provocando hipermetabolismo y reapareciendo el síndrome hipertiroideo. A las tres semanas y cuando el cuadro clínico evolucionaba favorablemente, presen-

tóse una erupción morbiliforme ampliamente distribuída. Ante esta nueva intolerancia se decidió practicar una tiroidectomía. Histológicamente se observa por el aspecto hiperplásico, y la concentración de yodo en la glándula era muy baja: 2,5 miligramos por 100 gramos de glándula fresca.

En otro caso de metabolismo de +76 se administró tiouracilo durante once días empleándose dosis de 0,60 a 0,40 gramos, apareciendo fiebre al noveno día. Se suspende la droga y a las veinticuatro horas la temperatura se había normalizado. Después de cuarenta y ocho horas de descanso se intenta reanudar la terapéutica, empleándose dosis de 0,02 gramos, 0,05 gramos y 0,20 gramos a intervalos de doce horas. Poco después de la última dosis se presenta de nuevo elevación de la temperatura, se suspende la medicación durante cuarenta y ocho horas, después de la cual se ensaya con dosis de 0,02 gramos, 0,05 gramos y 0,10 gramos, a intervalos de veinticuatro horas, después de lo cual se dan dosis de 0,20 gramos al día. Se controló la temperatura cada hora, encontrándose un ascenso máximo de 37,2°, se creyó prudente suspender la droga, practicándose una tiroidectomía subtotal.

Astwood observa en conjunto un 10 por 100 de intolerancias entre los 61 casos recogidos. Estas reacciones fueron precoces, negando el autor «evidencia alguna de toxicidad crónica». Otra observación interesante es que si bien en algunos casos se presentaron leucopenias moderadas, la cifra de leucocitos ascendió después de seguir administrando la droga. Considera que la mejor indicación como signo de peligro de reacción tóxica son las sensaciones subjetivas del paciente y el ascenso térmico. Da también valor al control frecuente de la cifra leucocitaria y subraya que cifras bajas de leucocitos son el atributo de muchos síndromes hipertiroideos. Piensa que las acciones secundarias de importancia podrían ser evitadas si se invitase a los pacientes que recurriesen al médico tan pronto como apreciases síntomas anormales.

La observación de Astwood sobre leucopenias atribuídas al hipertiroidismo y no a la droga es concordante a la de Nussey, que observó en sus pacientes aumentos del número de leucocitos en el curso del tratamiento con los tioderivados.

Otro artículo de Astwood, en *Surgery*, 1944, señala en conjunto como consecuencias no deseables de la terapéutica con tiouracilo, la agranulocitosis, la leucopenia, el edema con elevación de los cloruros en suero, el aumento de volumen de las glándulas salivales y la hipertermia. La reacción febril, añade, puede suceder a una dosis relativamente pequeña de tiouracilo. Cuando después de suspender la droga se administra una nueva única dosis, el reascenso febril sugiere en este caso que se trata de un fenómeno de idiosincrasia.

C. R. St. JOHNSTON, en julio de 1944, hace una revisión sobre la incidencia de fenómenos de toxicidad recogidos en la literatura, prescindimos de dar cuenta de los casos tomados por nosotros de fuente directa; aparte de ellos menciona un caso de HALERT (1944) con agranulocitosis fatal, atribuible al tiouracilo.

Da cuenta el autor de tres reacciones tóxicas observadas entre 7 enfermos tratados en el Queen Elisabeth Hospital.

Observación 1.ª: Se trataba de una mujer de cuarenta y cuatro años, afecta de tireotoxicosis con un metabolismo basal de +84. Se pensó en practicar una tiroidectomía subtotal, pero se optó por una terapéutica médica con tiourea al considerar contraindicada la anestesia por una infección de las vías respiratorias. Se inicia el tratamiento con 3 gramos diarios, apareciendo náuseas los dos primeros días y temperatura de 38°; se observó la alitosis señalada por HEMSWORTH. Siete días después aquejaba la enferma dolor de cabeza y temperatura de 39°. Veinticuatro horas más tarde la temperatura sube a 40°, añadiéndose al cuadro escalofríos, vómitos, palidez, adinamia y sudoración con pulso a 118, se pensó en una infección intercurrente, siguiéndose la administración de tiourea. Al día siguiente el bazo se hace palpable, manteniéndose la temperatura a 40°, se practica un recuento que da 7.500 leucocitos con 58,7 por 100 de polinucleares; al día siguiente la temperatura desciende a 38°, suspendiéndose la medicación en este momento; cuarenta y ocho horas más tarde se reincide en la administración de tiourea, después de dos dosis de un gramo la temperatura asciende bruscamente a 40°, con 120 de pulso, apareciendo una erupción máculopapular extensa. Era muy marcada en tórax, cara, brazos y había una pequeña área en la pierna izquierda. Las máculas tenían un color rosa brillante difuminándose en la piel normal. El bazo permaneció aumentado de volumen, la orina era normal y el recuento señalaba 4.690.000 hematíes, 90 por 100 de hemoglobina, 5.500 de leucocitos con 58 por 100 polimorfonucleares, 14 eosinófilos, 0,3 basófilos, 31,7 linfocitos y 8,7 monocitos. Se suspende de nuevo la tiourea normalizándose a los tres días el cuadro a excep-

ción del bazo que permanecía palpable y una erupción acneiforme pustular residual alrededor de la boca.

Observación 2.ª: Paciente de 30 años, con un cuadro de tireotoxicosis típico y metabolismo de +71. A los siete días de tratamiento con 3 gr. de tiourea diarios aparecen vómitos persistentes que obligan a suprimir la droga; a los pocos días de reposo se volvió a administrar tiourea a dosis de 2 gr., reapareciendo los vómitos por los que se practica una tiroidectomía.

Observación 3.ª: Mujer de 44 años con metabolismo de +46. Se administran dosis de 3 gr. de tiourea; aparecen alteraciones parecidas al caso primero, aunque menos intensas; el bazo se hizo también palpable.

El autor hace constar que el rash aparecido en el primer caso se asemeja al que alguna vez se observa hacia el décimo día del tratamiento con barbitúricos, también acompañado de fiebre, pensándose que en ambas observaciones esta reacción fuera debida al grupo urea que es común a ambos tipos de drogas. No obstante, debe tenerse en cuenta que la urea sola es inocua.

William S. REVENO, en 1944, revisa los casos de la literatura haciendo constar los buenos resultados de la tiourea y tiouracilo obtenidos por ASTWOOD, WILLIAMS, BISELL e HIMSWORTH en los síndromes de hiperfunción tiroidea, señalando como acciones nocivas en dos observaciones intensa leucopenia; en otros dos, edemas atribuibles a una lesión renal. En cinco casos, erupciones cutáneas, y en un caso, ictericia leve.

Entre nueve casos tratados por el autor, se observaron cuatro con intolerancias; en uno de ellos se realizó posteriormente una tiroidectomía; se encontraron histológicamente signos de hemorragias intratiroideas antiguas y recientes que en opinión del autor podrían haber sido determinadas por el previo tratamiento con tiouracilo. La razón de que este caso no hubiese reaccionado de modo totalmente favorable a la terapéutica médica, la atribuye el autor a la previa administración de yodo. En otro caso, a los diez días de terapéutica con 0,80 gr. de tiouracilo se presentaron náuseas, escalofríos y fiebre; después de cuarenta y ocho horas de descanso se reducen las dosis a 0,60 gr. diarios, dosis que fué sostenida durante ocho semanas, después de lo cual se vuelve a la dosis de 0,80; el resultado fué satisfactorio.

En otro caso se observa la reactivación de una úlcera péptica en el curso del tratamiento con tiouracilo. Cita por último una historia con ligera intolerancia gástrica vencida con el solo hecho de dar el medicamento con los alimentos.

La razón de que la estadística de este autor sea menos brillante que la de otros, se debe a que la mayor parte de los casos fueron previamente tratados con yodo.

En una enferma de 82 años la tolerancia fué buena y el éxito terapéutico total.

E. MAY, J. COTTET y A. NETTER han tratado ocho casos de enfermedad de Basedow con tiourea a la dosis de 1,5 a 2 gr. diarios; de estos ocho casos tuvieron éxito en siete; en el octavo, la medicación fué mal tolerada, provocando fiebre, náuseas y malestar que impidió la prosecución del tratamiento. En el curso del tratamiento de dos enfermos que al final reaccionaron favorablemente se presentó cianosis, astenia y hormigueos en las extremidades, y en un tercer caso, flictenas en la región malar.

G. LAROCHE-DESBORDES y GOURY-LAFFONT dan cuenta de cinco casos de hipertiroidismo sometidos a tratamiento con tiourea; estos autores emplean dosis de 1,5 gr. diarios; en cuatro de ellos los resultados fueron buenos, y en el tercero de sus casos, observaron la aparición de urticaria, eritema máculo-papuloso y por último púrpura, que obligó a abandonar el tratamiento.

GROLLMAN y GRYTE, en 1944; tratan 18 casos a la dosis de 0,60 gr. diarios de tiouracilo. En cuatro pacientes observan una erupción urticariforme a los tres días de iniciarse la terapéutica, que en ningún caso obligó a suspender la droga; en cuatro pacientes hubo una caída de leucocitos desde 6.000 a 10.000, antes del tratamiento; y entre 3.000 y 4.000 al tercero y cuarto día. En todos los casos se pudo seguir normalmente el tratamiento, obteniéndose buenos resultados excepto en un caso de una mujer de 71 años afecta de bocio hiperfuncional desde hacía 20 años, que había sido tratada recientemente con yodo; en esta enferma se optó por la tiroidectomía subtotal. El autor manifiesta que el tiouracilo es un medio superior a la yodinización como método preoperatorio; puede ser útil para tratar a los hipertiroideos antes de la irradiación; finalmente lo considera como un test diagnóstico en el hipertiroidismo enmascarado.

CANADELL, MASSONS, PÉREZ VITORIA y G. VALDECASAS, en 1944; señalan como manifestaciones de intolerancia predominantemente las digestivas, haciendo cons-

tar su transitoriedad. El trastorno observado con más frecuencia fué ardor epigástrico a los pocos momentos de ser ingerida la droga. En tres enfermos hubo diarreas; en otros, ligeras sensaciones nauseosas; en alguno, fenómenos de congestión facial fugaz; en ningún caso hubo necesidad de interrumpir el tratamiento.

Los autores interpretan estos hechos como manifestaciones de taquifilaxia.

«The Practitioner», en su editorial da cuenta de que a la dosis de 1 a 2 gr. la tiourea y de 0,20 gr. a 1 gr. el tiouracilo, estos fármacos dan lugar a una notable mejoría clínica. Señala a veces náuseas y ocasionalmente vómitos, aun cuando la droga se administre en cápsulas de gelatina. Cita la alitosis señalada por HIMS-WORTH y da cuenta como fenómeno nuevo la observación de conjuntivitis. Otras reacciones tóxicas, debido a exceso de dosis e idiosincrasia, son la pirexia, el aumento de volumen del bazo, el ensanchamiento nodular linfático generalizado, la gránulocitopenia con monocitosis y las erupciones máculo-papulares. Hace notar que estos síntomas recuerdan los efectos del Nirvanol y la fiebre de droga de las sulfonamidas.

El autor practica contajes hemáticos durante el primer cada semana, y luego, uno mensual. Sin embargo, dice el autor «es una terapéutica la de los tioderivados de muy buenos resultados, que puede llegar a substituir al bisturí en el tratamiento de la tireotoxicosis; pero debe emplearse con juicio no sea que un uso imprudente echase a perder su reputación y retrasara la cosecha».

JULIUS, KAHN, ROBERT P. SROCK, en 1944; revisan la serie de 72 pacientes de WILLIAMS y CLUTE, de los cuales sólo uno desarrolló una agranulocitosis no fatal; se refieren luego a un caso propio de agranulocitosis seguida de exitus atribuible al tiouracilo.

Se trataba de una mujer de 62 años, diabética, hipertensa, tireotóxicósica y con grave inanición (35 Kg.); el metabolismo basal era de + 65, oscilando entre 100 y 120 el pulso; esta paciente cayó varias veces durante su enfermedad en acidosis diabéticas. Los autores señalan la inestabilidad y mala respuesta terapéutica del trastorno del metabolismo hidrocarbonado como factor que hizo deseable el tratamiento con tiouracilo. Un hemograma previo proporciona los siguientes datos: hematíes, 3.970.000; leucocitos, 5.100, con 60 % de neutrofilos, 3 % de eosinófilos, 26 % de linfocitos y 4 % de monocitos. Se inicia la terapéutica con tiouracilo a la dosis de 0,80 gr. durante dos días, disminuyendo luego la dosis a 0,60 gramos por día. Se controla el hemograma, el metabolismo, la orina y el peso cada cinco días, observándose inmediata respuesta favorable al tiouracilo: el metabolismo desciende a los 14 días más del 40 %, aumentando el peso en 2 kilogramos, y el pulso se estabiliza a 80. A los 44 días de tratamiento se observó un ligero engrosamiento del tiroides, el metabolismo era entonces de + 10, la enferma había ganado 6 Kg. y la frecuencia del pulso seguía normal. Se disminuye la dosis a 0,40 gr. diarios, y siete días después surge bruscamente la agranulocitosis con anestias en faringe e hipertermia, presentándose veinticuatro horas después de pronunciada congestión y edema del paladar blando. El recuento da en este momento 3.650.000 hematíes, 1.100 leucocitos, con 2 % de neutrofilos, 1 % de eosinófilos y 97 % de linfocitos. Se suspende inmediatamente la droga; un frotis de faringe mostró escasas colonias de estafilococo viridans y un número algo mayor de estafilococos aureus. Al día siguiente la cifra de leucocitos era de 300, con un 1 % de neutrofilos y 99 % de linfocitos; el estado local faríngeo había empeorado. A despecho de toda terapéutica (copiosas transfusiones, pentanucleótidos, inyecciones de extracto crudo de hígado, ingestión de medula ósea amarilla y penicilina), la paciente murió a los 15 días de la aparición de la angina agranulocítica. Había recibido un total de 30,8 gr de tiouracilo en un período de 54 días.

Necropsia. — (Realizada diez horas y media después de la muerte.)

Paladar blando y faringe hiperémicos moderadamente, edematosos con pus pero sin ulceraciones; microscópicamente no se observaron polinucleares, sino una infiltración de células redondas. La medula ósea de varias costillas y cuerpos vertebrales era abundante y rojo obscura; microscópicamente las células de la serie gránulocitopoyética estaban considerablemente reducidas de número. Congestión esplénica. Foliculos linfáticos moderadamente aumentados sin alteración microscópica, páncreas atrófico con fibrosis difusa y alteraciones de los islotes de LANGERHANS. Hiperplasia difusa del tiroides con infiltración linfocitaria y áreas de fibrosis. En suprarenales, atrofia moderada del tejido cortical y pronunciada congestión vascular.

A. M. NUSSEY, en diciembre de 1944, señala en primer lugar las limitaciones de los tratamientos empleados hasta ahora, pues si bien conseguían mejorar al enfermo hipertiroideo, no resolvían de un modo absoluto siempre el problema clínico, quedando el paciente en muchos casos en un estado de inferioridad bio-

lógica. Según el autor, el advenimiento de la tiourea y del tiouracilo cambia radicalmente la situación, si bien es posible que represente una etapa de transición en vista a posibles perfeccionamientos. En la actualidad, dice el autor: «por lo menos representa esta terapéutica un desafío a la corriente hasta ahora dominante del tratamiento quirúrgico».

El autor señala como complicaciones conocidas gránulopenias, trombocitopenias, hiperplasias linfáticas y del bazo y erupciones cutáneas, añadiendo que ahora que el tiouracilo es más asequible, no hay razón para seguir usando la tiourea por ser ésta más tóxica. No obstante, hace notar que también con tiouracilo se observan fenómenos tóxicos, citando los casos de GRAVILOWE y KEHR, que entre nueve tratados observan en uno, de ellos aumento de las glándulas linfáticas, dermatitis y fiebre; en otro, fiebre y dermatitis, y en otro, leucopenia moderada. Señala el autor que las dosis empleadas fueron «más bien altas» y además asociadas a una cantidad no especificada de barbitúricos.

NUSSEY, en los enfermos que antes habían recibido yodo, establece un período de un mes de descanso antes de iniciar la terapéutica con tioderivados. Seguidamente da cuenta de las intolerancias observadas entre sus casos. En uno de ellos después de 7 gr. de tiourea se presenta extensa erupción cutánea, vómitos, cefalalgias y fiebre. Después de un período de descanso se reemprende el tratamiento con tiouracilo, apareciendo un rash máculo-papuloso en las zonas expuestas a la luz; el tratamiento siguió con éxito después de disminuir la dosis.

En otro caso tratado con tiouracilo se observa un rash papular transitorio que desaparece al reducir la dosis. Otro caso presentó prurito en los miembros, observándose en la piel más tarde una erupción eritemo-escamosa en las regiones expuestas a la luz. Es interesante hacer constar que cuando la enferma empezó a llevar medias, desaparecieron los fenómenos cutáneos de las piernas, persistiendo en cambio en las manos y muñecas, estos fenómenos desaparecieron mediante una reducción de la dosis de tiouracilo.

El autor señala algunos casos con aumento excesivo de peso acompañado de aspecto edematoso del sujeto, torpor psíquico y aumento de volumen del tiroides; opina que a diferencia del criterio defendido por HIMSWORD, no pudo encontrar diferencias entre estas manifestaciones y el mixedema y que la sanción terapéutica en estos casos es reducir la dosis. El diámetro del cuello ha sido utilizado por el autor, merced a medidas periódicas como una guía para medir los requerimientos de tiouracilo.

Sólo se constataron cifras bajas de leucocitos durante el tratamiento en dos casos, en cambio se hallaron cifras bajas de leucocitos antes de administrar la droga, «algunas veces bordeando la franca leucopenia y no fueron consideradas como obstáculo para seguir administrando tiouracilo, constatándose un sorprendente aumento de células blancas a medida que avanzaba el tratamiento.»

El autor resume su trabajo considerando que con el tiouracilo poseemos una arma poderosa para vencer la tireotoxicosis, cree a la droga más efectiva que la intervención y que todos los enfermos afectados de síndromes hipertiroideos deberían ser tratados con tiouracilo. Dice textualmente: «en un futuro puede que sea posible asesorar sobre la dosis inicial y de mantenimiento con bases más científicas, pero hasta el presente una norma satisfactoria de trabajo es dar 0,20 gr. de tiouracilo 3 veces al día durante las 5 primeras semanas, después de lo cual las dosis pueden ser gradualmente reducidas manteniendo el más bajo nivel posible compatible con el bienestar del paciente.» Hace constar que la lenta respuesta al tratamiento exige paciencia y no aumento de dosis que las leucopenias iniciales no deben ser consideradas como contraindicación del tratamiento y que esta terapéutica exige siempre una vigilancia cuidadosa del enfermo.

En un editorial del J. A. M. A., febrero de 1945, se señalan entre los posibles peligros de los tioderivados, «si bien esta vez a título hipotético» los derivados de la posible confluencia del tratamiento con tiourea y la acción del aceto-amino-fluoreno.

El autor recoge las observaciones realizadas por WILSON, DE EBS y COX en la «Stanford University» sobre la acción cancerígena experimental del aceto-amino-fluoreno en la rata. BIELSCHOWSKY, trabajando en la Gran Bretaña, confirmó estas observaciones en el sentido de que la substancia aplicada localmente no determina inflamación local ni neoformación, mientras que ingerida produce cánceres del conducto auditivo externo, de los pulmones, de las glándulas salivales, del hígado, del páncreas y de las mamas, así como leucemias y sarcomas. Estos hechos se presentan en especies con poca propensión a los tumores espontáneos. En ningún caso se observó en los animales con cánceres provocados localizaciones tiroideas. Por otra parte no se observó cáncer alguno en las ratas tratadas por tiourea (BIELSCHOWSKY), en cambio cuando las ratas ingerían ambas substancias

la tiourea y el aceto-amino-fluoreno, se presentaban tumores tiroideos epiteliales invasores (adenomatosos o anaplásticos)

Como es sabido, la tiourea produce por sí misma una intensa hiperplasia de la glándula tiroidea, el autor piensa «que un cuerpo químico que causa hiperplasia limitada a un solo órgano (tiourea) prepara a este órgano para la carcinogénesis por un cuerpo químico que habitualmente sólo es carcinogénico sobre otros tejidos (aceto-amino-fluoreno)». Considera que «como los tioderivados están siendo administrados al hombre y el aceto-amino-fluoreno está considerado como un insecticida estos resultados no sólo tienen importancia teórica sino también práctica»; termina diciendo «ya que la tiourea y el aceto-amino-fluoreno juntos abocan a unos tumores de rápido crecimiento que ninguno de los dos llega a producir cuando actúa aisladamente. ¿No pueden los tioderivados juntamente con la disracia que caus: adenoma y carcinoma *in situ* en tantos tiroides conducir al cáncer químico cuando se mantiene una acción prolongada en pacientes de edad?»

(Por nuestra parte juzgamos este temor excesivo en cuanto al hecho de que partiendo de las mismas observaciones de BIELSCHOWSKY, señaladas por el autor, las condiciones clínicas aún contando con el uso del aceto-aminofluoreno no son en modo alguno análogas a las experimentales, puesto que se señaló el efecto, que el aceto-amino-fluoreno no causaba alteración alguna por aplicación local y sólo determinaba tumores epiteliales de tiroides cuando se ingería conjuntamente con tiourea, lo que desde luego no pasa en el caso del hombre. Respecto a la posibilidad de que los tioderivados como agentes exógenos unidos a un terreno disocrásico puede inducir al cáncer es otro problema, pero por ahora no se cuenta con ninguna observación positiva.)

M. Irene FERRER, David M. SPAIN y Richard CATHART llaman la atención sobre la agranulocitosis como complicación grave en la terapéutica con el tiouracilo señalando la posibilidad de que se presente sin síntomas premonitores conduciendo a un desenlace fatal.

En el caso que motiva la comunicación se trataba de un hombre de 70 años, asiduo frecuentador de hospitales (15 veces hospitalizado), afecto de cardiopatía, neumopatía e hipertiroidismo grave con mal estado nutritivo (44 Kg.), se hace un ensayo con yodo durante 15 días seguido de fracaso. Inmediatamente después se pasó a darle tiouracilo a la dosis de 0,80 gr. durante los 3 primeros días, pasando luego a 1,20 gr. diarios, dosis que se mantuvo durante 13 semanas. A los 15 días de tratamiento la cifra de leucocitos había descendido de 9.500 con 60 % de neutrofilos a 5.150 con 65 % de neutrofilos. En el curso de estas 13 semanas el metabolismo basal descendió desde + 40 % a + 20 %, el pulso pasó de 100 a 80, desapareció el temblor y remitió el síndrome gastro-intestinal ganando el paciente 14 Kg. de peso. El recuento de células blancas osciló entre 5.100 y 7.400 por todo ello fué dado de alta siguiendo el tratamiento ambulatorio con una dosis de sostén de 0,90 gr. diarios. Durante un mes permanece asintomático en excelente estado de salud, reduciéndose posteriormente la dosis a 0,70 gr. y a los 7 días se practica un recuento de células blancas que dió 1.250 leucocitos con 37 % de polimorfo nucleares, reingresando inmediatamente en el Hospital; aun cuando es de suponer se hiciera no se hace constar aquí que se suprimió la droga.

El enfermo se mantuvo asintomático durante 48 horas, apareciendo después ascenso térmico que llega al cuarto día de su ingreso a 40°. Al quinto día apareció una angina agranulocítica que condujo al exitus al séptimo día de ser el enfermo hospitalizado.

El número de leucocitos siguió descendiendo, llegando a 450 con ausencia de polinucleares el día de la muerte. Se le había tratado con pentanucleótidos, transfusiones repetidas y penicilina sin observarse beneficio alguno. En total había recibido 113,6 gr. de tiouracilo en 128 días.

Necropsia.—Se señala que la médula ósea vertebral y costal no presentaba alteraciones macroscópicas, histológicamente mostraba una disminución de las formas precursoras de la serie blanca y un descenso de los leucocitos polinucleares maduros.

ELLIOT v. NEUMAN en 1945, presentan un interesante trabajo en el que se hace constar que el tiouracilo se ha revelado en la experimentación animal como poco tóxico y que el examen de los pacientes a los cuales se les administró tiouracilo antes de morir (diversas enfermedades) no presentaban lesión alguna macro o microscópica atribuible al fármaco.

Clínicamente señalan una vez más como efecto tóxico más grave la agranulocitosis.

El autor hace una revisión de 377 casos tratados de la literatura, señalando que se presentaron manifestaciones tóxicas en 47 casos, es decir, en un 12 %. Estas reacciones se distribuyen como sigue: hipertermia en 14 casos; leucopenia en 13 casos; urticaria y otras erupciones en 11 casos y agranulocitosis en 5 casos. En algunos pacientes hubo confluencia de síntomas de intolerancia.

Otras reacciones tóxicas que se observaron y que pudieran ser dudoso dependieran del tiouracilo fueron jaqueca, ictericia, abscesos dentarios, hiperplasia linfática, diarreas, hiperplasia de las glándulas salivales, artralgias, mareos, vómitos y escalofríos.

Señala en un caso hemorragia intratiroidea (hecho observado por otros autores) y algunos casos de edemas de extremidades inferiores que podrían ser atribuidos al efecto del tiouracilo de retener sal. También como otros que se han ocupado de esta terapéutica observa la aparición del síndrome opuesto, manifestaciones de hipotiroidismo aparecidas sin duda por sobre-dosificación. Algunas reacciones cedieron sin suspender la terapéutica, considerando que el único efecto tóxico serio y merecedor de la abstención terapéutica es la agranulocitosis.

El autor compara por último estos accidentes a los de la terapéutica sulfamídica, recomendando la vigilancia del enfermo y como medida profiláctica de hepatoterapia.

En «Experientia» (15 mayo 1945) HADORN da cuenta de los casos de toxicidad observados entre 12 pacientes tratados en la Policlínica Médica de la Universidad de Berna, con un derivado del tiouracilo (135 W.), todos ellos afectados de enfermedad de Basedow. Señala el autor los buenos resultados obtenidos y cita como accidentes en dos casos edemas ligeros, en uno vómitos que dificultaron la prosecución del tratamiento y en algunos ligeras leucopenias que en ningún caso resultaron graves y si tan sólo pasajeras.

S. L. GARGILL y N. F. LESSÉS en abril de 1945 dan cuenta de los resultados obtenidos en 43 pacientes afectados uno de ellos de hipertensión y afección coronaria y el resto de bocio tóxico. 8 enfermos presentaron fenómenos tóxicos, en uno de ellos se observó agranulocitosis letal, otro presentó granulocitopenia que se resolvió favorablemente, dos ictericia, dos fiebre medicamentosa y los dos últimos tumefacción en las glándulas salivales y submaxilares. Los autores comprueban la eficacia del tiouracilo en el tratamiento de la tireotoxicosis remarcando los efectos tóxicos especialmente sobre médula ósea e hígado, por ello aconsejan el control directo y repetido del enfermo hasta tanto se disponga de métodos satisfactorios para prevenir o vencer estos efectos.

E. H. FISHBERG, Jefferson VORZIMER, en julio de 1945 publican una serie de 96 pacientes afectados de hipertiroidismo complicado en alguno de ellos con otros estados.

Encuentran un 20 % de granulopenias y un caso de agranulocitosis típico. Las dosis empleadas eran por término medio de 1 gr. diario durante 3 días, siguiendo luego con 0,6 gr. hasta la normalización del metabolismo.

En los casos en que administraban más de 0,20 gr. diarios de la droga hacían un recuento cada 3 días. Cuando la dosis de mantenimiento se reducía a 0,20 gr. o por debajo de ella se practicaban recuentos cada 3 semanas.

Como pauta de tratamiento estos autores administran el tiouracilo a dosis de 0,20 gr. diarios durante una semana, descansando la siguiente para reemprender el tratamiento en la tercera.

No creen los autores que la acción tóxica del tiouracilo sobre la médula ósea sea debida a la acumulación de la droga, ya que un paciente que desarrolló granulocitopenia tenía una concentración de tiouracilo en sangre de 0,003 gr. por cien c. c. de sangre y en cambio otro enfermo sin alteraciones hemáticas presentaba una concentración de 0,00675 gr. por cien.

Tampoco creen que en la aparición de la agranulocitosis tenga influencia lo prolongado del tratamiento, pues que en un enfermo la granulopenia apareció a los 85 días de tratamiento y en cambio en otro la complicación se presentó a las 36 horas de haberse iniciado el tratamiento.

Señalan como «muy prometedor» el empleo de la vitamina B₆ (piridoxina) para la prevención de estos accidentes empleándola como profiláctico a dosis de 0,150 gr. diarios por vía oral y en caso de complicación a la dosis de 0,200 gr. por vía endovenosa.

Consideran perjudicial la administración simultánea de tiouracilo con sulfamidas u otros compuestos en cuya composición entre el anillo bencénico.

Comentario

Sintetizando los diversos efectos tóxicos observados en el tratamiento de los síndromes de hiperfunción tiroidea con tioderivados resaltan como más frecuentes las intolerancias digestivas, las alteraciones hemáticas (leucopenia y algún caso de agranulocitosis) y las erupciones cutáneas.

A pesar de estas acciones indeseables todos los autores que han empleado esta medicación son entusiastas defensores de la misma. Los resultados obtenidos son suficientemente animadores para proseguir en el empleo de estas drogas de tan favorables resultados; en los enfermos tiroideos y los fracasos, estudiando las observaciones que a ellos se refieren dan la impresión, en todos los casos serios, de haber sido inevitables. Esta terapéutica es desde luego susceptible de perfeccionarse. A nuestro juicio podría considerarse esta terapéutica en fase aún de experimentación clínica. En la historia de la instauración de casi todos los agentes farmacológicos verdaderamente eficaces han existido incidentes. Hemos considerado útil evidenciar los fracasos, pues su mejor conocimiento será siempre estímulo para averiguar cómo y por qué se producen, y el medio de evitar los efectos no deseados.

Consideramos que hasta ahora ha sido la sobredosificación la causa principal a que se pueden imputar los peligros de esta terapéutica, desde las reacciones de intolerancia a los fenómenos de toxicidad más o menos graves. De todos los trabajos recogidos se da cuenta de dos casos de éxitos, en uno de ellos (KAHN) se trataba de un hipertiroidismo complicado con diabetes en una mujer anciana en estado de caquexia; el otro caso (I. FERRER) se trataba de un anciano de 70 años afecto de cardiopatía, neumopatía e hipertiroidismo con grave emanación (44 Kg.), había tomado antes yodo y realizaba su quinceavo ingreso en un hospital; se le trató con dosis altas de tiouracilo durante largo tiempo.

La experiencia propia del tratamiento con tiourea de una veintena de enfermos sin incidentes desagradables y con resultados comparables a aquellos de los autores que nos han precedido empleando 6 a 8 veces inferiores a las recomendadas hasta ahora nos induce a pensar en la eficacia de este proceder. En un trabajo que aparecerá en Medicina Clínica se da cuenta detallada de nuestros resultados.

Nuestra rectificación de las dosis fué consecuencia directa de la impugnación de la teoría de ASTWOOD sobre el mecanismo de acción de los tioderivados; ASTWOOD creyó en la acción «futura», como es sabido, de los tioderivados, acción que impediría la síntesis de la tiroxina: sólo cuando la tiroxina presente fuera gastada (catabolizada), se haría manifiesta a través de su déficit la acción del fármaco que mientras tanto habría impedido la síntesis de tiroxina nueva. Mientras todo esto tenía lugar el tioderivado estaba desprovisto de toda acción ostensible sobre el organismo hipertiroideo.

Fundados en razonamientos que fueron expuestos en nuestra comunicación a la Asociación de Endocrinología y Nutrición el 11 de junio de 1945, y con los datos e investigaciones experimentales que iniciamos en nosotros mismos y continuamos en 21 casos, defendimos la acción inmediata sobre varias constantes y de ella muy especialmente la metabólica. Obtuvimos considerables descensos con dosis inferiores a las aconsejadas por toma aislada.

Dado que dosis pequeñas y bien distribuidas eran capaces de mantener el metabolismo a niveles normales, ulteriormente planteamos los tratamientos sobre esta base. Nos pareció que ya no era preciso recurrir a métodos tan aleatorios como el de NUSSEY que recomienda seguir el diámetro del cuello con la cinta métrica y disminuir las dosis cuando aumenta, porque en ese caso estamos determinando la producción de un bocio hipofuncional, es decir, un hipotiroidismo; ni tampoco a métodos tan complicados y tan poco asequibles al clínico como son los de dosificación de droga en sangre o el empleo del colorímetro fotoeléctrico si han de ser exactos.

Mostrado el inmediato efecto sobre el metabolismo nada mejor para seguir un enfermo que establecer la dosis y la duración del tratamiento que la observación clínica del caso auxiliada por el control metabólico. También fué consecuencia de la demostración del efecto inmediato el ensayo de una nueva vía, la inyectable, que no tenemos noticia de haberse empleado en la práctica hasta ahora. El empleo de esta substancia por esta vía, que por otra parte se tolera perfectamente, se ha mostrado como eficaz en la obtención de los test metabólicos. Actualmente está siendo empleada por nosotros en el tratamiento de algunos enfermos y sobre la misma daremos más detalles en otro trabajo, si tal como espe-

ramos los resultados obtenidos son buenos podremos con ella suprimir definitivamente las intolerancias digestivas.

Se ha creído hasta ahora que la administración de tioderivados y descenso metabólico eran fenómenos que se seguían muy de lejos, a través de profundas modificaciones glandulares, que consumían prolongados tiempos de latencia antes de que la actuación del fármaco pudiera tener lugar y evidenciarse en la caída metabólica. En realidad el descenso metabólico tarda en producirse el tiempo que la droga invierte en absorberse. La droga actúa cuando llega, es decir, cuando pasa el tramo digestivo inmediatamente que se pone en contacto con la intimidad orgánica, pero, ¿sobre qué tejido, órgano o sistema actúa? Este sigue siendo el problema. La velocidad de respuesta (pareciendo estar descartado que se trate de una acción directa de descenso de oxidaciones periféricas) debe hacernos pensar en el sistema que consume menos tiempo en sus reacciones y que está encargado del mantenimiento de las constantes orgánicas sobre las que sabemos por nuestra experiencia que el tioderivado tiene acción; este sistema es el nervioso vegetativo, «las amplias variaciones individuales en la respuesta a la droga (metabólica, tensional, frecuencia pulsátil, frecuencia respiratoria, temperatura corporal) nos sugieren se trata de una reacción, de la personalidad profunda, vegetativa, del sujeto y no de una simple acción de masas», dijimos ya en nuestra aludida comunicación de junio.

No pertenece a esta ocasión la oportunidad de enfocar el apasionante problema del mecanismo de actuación de los nuevos fármacos antitiroideos y sí simplemente señalar que el descenso de las dosis puede ser uno de los caminos para disminuir los inconvenientes de estas drogas. Esta vía, que no es la única por la que ha de perfeccionarse esta terapéutica, la creemos muy eficaz para evitar las acciones tóxicas que son las verdaderamente importantes. Las reacciones de hipersensibilidad es comprensible, por definición, que pueden persistir, pero éstas se han revelado como mucho menos graves, permitiendo la mayoría de veces la prosecución del tratamiento.

Otro camino fecundo es el lograr nuevos derivados desprovistos de acciones secundarias; recientemente y debido a la gentileza de la casa Sandoz se nos ha proporcionado para su ensayo el metiltiouracilo, cuerpo al que se reputa como más eficaz y menos tóxico (W. HADORN).

Los autores americanos R. H. WILLIAMS (Universidad de Harvard) han investigado sustancias de estructura alifática tales como la tetrametiltiurea y dietiltiurea. Suponiendo que la acción nociva sobre las células blancas estaba vinculada a los núcleos benéficos, desearon experimentar con sustancias derivadas del tiourileno, entre todas estas sustancias la tetrametiltiurea y la dietiltiurea fueron las que demostraron tener mayor acción bociógena. Hasta ahora, al parecer, la tetrametiltiurea ha sido usada en treinta pacientes obteniéndose las mismas reacciones de hipersensibilidad (fiebre y erupciones cutáneas) que con el tiouracilo en cuatro casos, pero, según el autor WILLIAMS, no se encontraron, en cambio, nunca efectos significativos sobre el recuento de las células blancas.

Los estudios de E. D. GOLDSMITH, A. S. GORDON, G. FINKELSTEIN y H. A. CHARPPER han demostrado que el efecto granulocitopénico provocado por sulfamidas o tioderivados pueden ser evitados protegiendo los enfermos con extractos hepáticos. WEISMAN y ELVEHJEM atribuyen la acción protectora al ácido fólico. Esto parece haber sido demostrado de manera concluyente por DAFT y SEBRELL.

Esperemos que todos estos progresos hagan en un futuro próximo tan fácil y desprovista de riesgos esta nueva terapéutica, como eficaz ha sido desde su inicio.

BIBLIOGRAFIA

- B. M. J.: 18-X-43. — HILSWORTH: Lancet 6268, 16-X-43. X. — B. C. WELSHAMAN. NEWCOMB y DEANA: Lancet, 5-II-44. — ASTWOOD: J. of C., Endocrinology, 4-VI-44. Surgery, 76, 679-687, 1944. — JOHNSTON: Lancet 6306, V. 247, VII-44. — WILLIAM S. REVENO: J. A. M. A., V. 126, 3. — GROLLMAN y GRYTE: Clinical Endocrinology, V. 4, número 9, IX-1944. — CAÑADELL, MASSONS, PÉREZ VITORIA y G. VALDECASAS: Medicina Clínica, LII, 3. — EDITORIAL THE PRACTITIONER: X, 1944, núm. 916, V. CLIII, núm. 4. — JULIUS KAHN y R. P. STOCK: J. A. M. A., V. 126, núm. 6, 7-X-44. — NUSSEY: B. M. J., 9-XII-44. — Editorial J. A. M. A.: V. 127, núm. 7, 3-II-45. — T. HODGE MCGAVACK, A. J. GERL, M. VOGEL y D. SCHWIMMER: J. of C. Endocrinology, VI-44. — S. E. LUCHETTI: Prensa Médica Argentina, 5-1945. — I. FERRER, D. M. SPAIN y R. T. CATHART: J. A. M. A., V. 127, núm. II, 17-II-45. — E. V. NEUMAN: Saunders, 1945. — HADORN: Experientia, V. L., núm. 2, 15-IV-45. — S. L. GARGILL y M. F. LESSFS: J. A. M. A., V. 127, núm. 14, 7-IV-45. — E. H. FISHBERG y J. VORZIMER: J. A. M. A., V. 128, número 13, 28-VII-45. — W. HADORN: Experientia, V. 1, núm. 2, 15-V-45.