

TRATAMIENTO DEL BOCIO

Dr. JOSE MANUEL CERVIÑO *

El bocio es una hipertrofia de la glándula tiroides que no se debe a un proceso inflamatorio ni al cáncer.

Por ello eliminaremos de este trabajo las tiroiditis y los neoplasmas.

En lo que atañe a su clasificación ésta no es muy precisa, debido al conocimiento incompleto de su etiología y fisiopatología.

La clasificación siguiente es la empleada en el Instituto de Endocrinología y está de acuerdo con la recomendada por la "Asociación Americana para el Estudio del Bocio".

- 1) *Bocios tóxicos o con hipertiroidismo:*
 - a) Difusos (hipertiroidismo primitivo, enfermedad de Graves-Basedow).
 - b) Nodulares (hipertiroidismo secundario o enfermedad de Plummer).

- 2) *Bocios no tóxicos o sin hipertiroidismo:*
 - a) Endémico:
difusos,
nodulares.
 - b) Esporádico:
difusos,
nodulares.

* Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina. Subdirector del Instituto de Endocrinología.

I) TERAPEUTICA DE LOS BOCIOS TOXICOS

Aún no se ha llegado a un “desiderátum” en la terapéutica del hipertiroidismo. Se debe ello a que ignoramos en gran parte la etiología de esta afección. Por ende, la mejor terapéutica es la etiológica.

Las dificultades para establecer los factores etiológicos, radican en que la tiroides no es un órgano aislado sino que forma parte de un sistema que dirige y regula las oxidaciones orgánicas. Este sistema está integrado por el nervioso central y vegetativo, las glándulas endocrinas y los tejidos periféricos o efectores hormonales.

La glándula tiroides fabrica la hormona tiroidea a partir del yodo que penetra en el organismo, por intermedio de procesos enzimáticos oxidativos y proteolíticos. Este sistema enzimático está bajo el control de la hormona tireotrópica de la hipófisis. Esta hormona está a su vez controlada por influjos nerviosos de origen hipotalámico y por mecanismos homeostáticos. Es posible también que las exigencias del metabolismo celular sean un factor importante en la regulación hormonal neurohipófisotiroidea.

Un disturbio en cualquiera de los componentes de este complejo neuroendocrinotislular es capaz de afectar el funcionamiento del resto. Es verosímil, aún cuando no tenemos suficientes pruebas al respecto, que las alteraciones del metabolismo celular repercutan y alteren las funciones del sistema mencionado en líneas precedentes.

El tratamiento actual del hipertiroidismo puede ser médico, quirúrgico o roentgenológico. Cualquiera de ellos se dirige a disminuir o frenar la hiperfunción tiroidea, posiblemente el aspecto más importante de la afección, pero no la causa fundamental de la misma.

Cualquiera de ellos tiene éxito porque quiebra un eslabón de la cadena del sistema neuroendocrinotislular cuya alteración fue la génesis de la hiperfunción glandular.

1) TRATAMIENTO MEDICO

Se han empleado diversas terapéuticas, la mayoría de ellas de escaso valor (sueros antitiroideos, quinina, insulina, ergota-

mina) o son puramente sintomáticas como el luminal, codeína y otros sedantes del sistema nervioso.

Pobre ha sido el resultado del tratamiento con antihormona-tireotrópica. Este se basa en que la hormona tireotrópica inyectada a los animales produce síntomas y signos de hiperfunción tiroidea con hiperplasia y vascularización de la glándula; pero si se continúa la administración de la hormona llega un momento en que aparece un estado refractario con involución de la tiroides, retención de coloide y disminución del metabolismo basal. Collip y Anderson (1) sostienen que el estado refractario, se debe a la aparición de la antihormona tireotrópica, en cambio Werner (2) dice que no existe la antihormona sino una inmunidad frente a los componentes proteicos de la hormona inyectada. Varios autores procuraron obtener este estado refractario en el hipertiroidismo humano suministrando hormona tireotrópica, pero los resultados fueron poco alentadores (3).

También se ha preconizado el empleo de diversas vitaminas, sea por su mayor consumo, sea por sus acciones protectoras sobre algunos órganos o por cierta acción antitiroidea. La vitamina B se consume en mayor cantidad y es conocida su acción protectora sobre el hígado, órgano éste que puede afectarse en el hipertiroidismo (4). La vitamina A está disminuída en esta afección; además, existe cierto antagonismo entre las acciones de esta vitamina y la hormona tiroidea. En efecto, esta vitamina retarda la metamorfosis del renacuajo y se opone al aumento del consumo de oxígeno de los animales tratados con tiroxina (5). El uso de esta hormona impide la producción de hipervitaminosis A en los animales (6). Altas dosis de vitamina A en ratas, disminuye la captación de I^{131} (7).

La escuela alemana ha insistido sobre los resultados benéficos de las altas dosis de vitamina A en el hipertiroidismo (200.000 a 400.000 unidades diarias). Los ingleses, franceses y americanos han obtenido también buenos resultados. Simkins (8) declara haber obtenido la cura y desaparición del bocio con las mencionadas dosis durante varios meses. El que escribe esto no ha podido comprobar resultados similares, habiendo logrado solamente mejorías transitorias.

Algunos autores pretenden haber logrado mejorías en hipertiroidismos discretos, con bellergal, prominal, inyecciones de no-

vocaína al 1 % en los ganglios simpáticos cervicales y pincelaciones en la faringe con soluciones de pantocaína-adrenalina (9).

La dieta debe ser amplia y contener un exceso de calorías, rica en prótidos, lípidos y glúcidos, vitaminas y sustancias minerales, pues estos pacientes consumen más que los normales por su metabolismo exagerado. Creemos erróneas las dietas pobres en proteínas que fueron preconizadas con el fin de disminuir aquellas capaces de aportar tirosina para la formación de la hormona tiroidea.

El reposo físico y mental es indispensable a estos pacientes cuando están muy comprometidos.

Pero de todas las medicaciones contra el hipertiroidismo, existen dos que tienen real importancia: el yodo y las drogas antitiroideas. Ellas han contribuido a la mejoría de la afección en sí y lo que es más importante, a disminuir las complicaciones de la tiroidectomía.

A) *Yodoterapia*.— Esta terapéutica tiene más de un siglo. En efecto, Coindet (10) en 1820 preconizó el uso del yodo en el bocio aunque muchos siglos antes los chinos y los griegos lo usaban sin conocerlo, al emplear algas y esponjas marinas.

Pero esta terapéutica recibió un gran impulso cuando Baumann, en 1898, descubrió que el yodo era un componente normal de la glándula tiroides. Sin embargo, ella cayó en desuso, en parte tal vez, por el temor de que el yodo fuera capaz de producir el hipertiroidismo en un bocio no funcionando.

Las investigaciones de Plummer (11, 12) en la Mayo Clinic revivieron esta terapéutica. Sus observaciones fueron confirmadas por numerosos trabajos posteriores [Means (13), Lerman (14) y otros].

La acción favorable del yodo se debe al bloqueo de la hormona tiroidea por este elemento. En efecto, el yodo produce la involución de una tiroides hiperplásica, haciendo retener el coloide y, por tanto, la hormona tiroidea que es vertida allí por las células.

La glándula casi siempre disminuye de tamaño, aumenta su consistencia y no raramente desaparece el frémito y el soplo.

Histológicamente se observa una disminución de la hiperplasia y de las mitosis celulares, aumento notable de la sustancia

coloide y disminución de la vascularización. Algunos folículos llegan a tener un tamaño normal, otros mayor y otros no involucionan o lo hacen parcialmente. Es así que en un mismo folículo cargado o sobrecargado de coloide, pueden observarse células altas, con mitosis y aún formaciones papilares. La involución es tanto mayor cuando más prolongada ha sido la medicación; sin embargo, sería excepcional, si es que se produce, la involución total hacia el bocio coloide (15).

El bloqueo de la hormona en la glándula tiroides trae como consecuencia una mejoría clínica y metabólica, las que según Means se observarían entre el 80 y 96 % de los pacientes. Si bien la mayoría de las veces, la mejoría no es completa, es evidente en gran número de enfermos y no raramente espectacular sobre todo en aquellos que no habían recibido medicación previa. Es rápida, la más rápida de todas las medicaciones, a veces en las primeras veinticuatro horas; su efecto óptimo se obtiene en las dos primeras semanas, raramente después. Pero también es la menos durable en sus efectos.

Los síntomas neuropsíquicos son, en general, los primeros que regresan, luego los cardiovasculares y digestivos. La nutrición mejora; en cambio, los síntomas oculares, en particular la exoftalmía, sufren pocas modificaciones. El metabolismo basal desciende progresivamente, en forma paralelamente con la mejoría clínica. Means dice que el descenso medio diario es de 3,5 puntos, a partir de un metabolismo estabilizado durante varios días. Así, un metabolismo basal de +48 % caería en once días a +11 %. Sin embargo, está lejos de ser así en muchos pacientes.

Si la mejoría no se obtiene en las dos primeras semanas, es difícil que se produzca y, de producirse, es lenta y atenuada. Excepcionalmente esta terapéutica produce la cura del hipertiroidismo.

La interrupción de la medicación hace que el enfermo empeore con la misma rapidez de la mejoría. La escuela de Boston sostiene que no sería una agravación, sino una recuperación de la sintomatología. Igualmente sostiene que no acorta la duración de la enfermedad, sino que disminuye la intensidad de los síntomas, siguiendo estos su curso ondulante habitual, con ondas de

agravación y mejoría, aún cuando el iodo hace que las ondas de agravación se atenúen. Algunas remisiones son tan prolongadas, aún espontáneamente, que hacen pensar en la cura.

Esta terapéutica es casi siempre preoperatoria y, por tanto, transitoria. Pero si la mejoría es evidente y el paciente no quiere operarse o se trata de un hipertiroidismo juvenil o durante el embarazo o bien de una hipertiroidismo sin bocio o complicado de insuficiencia cardíaca, la medicación puede continuarse indefinidamente, con o sin interrupciones de pocos días. Pero las agravaciones son frecuentes aún en plena medicación y al cabo de cierto tiempo aparece lo que algunos autores han denominado estado "refractario". La medicación iodada al disminuir la intensidad de la sintomatología, hace que la afección sea más llevadera.

En términos generales podemos decir que los hipertiroidismos que más responden son aquellos con bocio difuso hiperplásico (Plummer y Lerman). También puede ser eficaz en el bocio nodular con hipertiroidismo (Means).

Mecanismo de la acción del iodo.—Aún no ha sido aclarado definitivamente. He dicho que el iodo produce la involución de una glándula hiperplásica con retención de coloide y de la hormona tiroidea, disminuyendo la "diarrea" tiroxínica. Pero, ¿por qué mecanismo produce el iodo esta involución? Plummer creyó que en el hipertiroidismo se producía una hormona tiroidea patológica y que el iodo restauraba la hormona normal. Otras han lanzado la hipótesis que el iodo en cantidades óptimas generaba una hormona menos activa. El descubrimiento reciente de la triiodotironina (16) vendría a respaldar este concepto; podría ser que el iodo disminuyera la transformación de la tiroxina en la triiodotironina, transformación ésta que podría estar exagerada en el hipertiroidismo. Sin embargo, nada de ello ha sido demostrado. De Robertis (17) demostró que el coloide tenía acción proteolítica, y esta actividad tiene gran importancia para la absorción de la hormona tiroidea, insistiendo el mencionado investigador, que en el hipertiroidismo habría un gran aumento de la actividad proteolítica, que pondría en libertad un exceso de hormona tiroidea. El iodo disminuiría esta función proteolítica dificultando la liberación de la hormona y su absorción por la sangre, reteniéndola en el coloide.

Pero el yodo parece tener otras acciones, disminuiría la producción de la hormona tireotrópica e impediría la acción de la misma sobre las células tiroideas hiperplásicas, disminuyendo así la producción de tiroxina (18). Es posible entonces que el yodo, al disminuir la producción y la acción sobre las células tiroideas de la hormona tireotrópica, disminuya las reacciones enzimáticas que conduce a la formación de hormona tiroidea y también la actividad enzimática que produce la liberación de esta hormona en el coloide.

Hasta ahora nos hemos referido a la acción del yodo sobre una glándula tiroidea hiperplásica y que tiende a llevar esta glándula hacia la formación del bocio coloide. ¿Esta acción se puede ejercer sobre una glándula tiroidea normal? Wolff y Chai-koff (19) han observado que los tiroides de ratas normales, en presencia de un exceso de yodo, pueden acumularlo sin transformarlo en hormona tiroidea. Algunos autores pretenden que lo mismo puede pasar en el hombre. Bell (20) y Astwood (21) relatan observaciones de bocio con insuficiencia tiroidea en pacientes con tiroides previamente normales, que recibieron por distintas causas una medicación excesiva y prolongada de yodo.

Dosis.— La mínima que produzca efectos terapéuticos. Dosis exageradas son superfluas, pues el exceso se elimina. Parece que la dosis óptima capaz de producir el efecto máximo es de 6 miligramos diarios. Sin embargo, en la práctica son mucho mayores, entre 100 y 400 miligramos como Plummer lo recomendó. Bastan para ello 15 gotas de solución de lugol fuerte ó 6 a 10 gotas de solución saturada de yoduro de K. Si el paciente no tolera el yodo por vía oral se puede hacer por vía rectal (15 gotas de lugol, 15 gotas de láudano y 100 c.c. de agua) dos veces diarias. Es claro que esta vía es solamente para casos de emergencia. También se puede recurrir a la vía subcutánea (endoiódina, yoduro de sodio) o intravenosa (yoduro de sodio).

Diycdotirosina.— Introducida en la terapéutica por Abelin, en un principio se le creyó superior al yodo inorgánico, por tratarse de un compuesto orgánico, componente normal de la hormona tiroidea. Sin embargo, los estudios parecen demostrar que su acción es idéntica a la del yodo inorgánico (22, 23).

Como síntesis final de la terapia con el yodo debemos decir que puede ser usado en aquellos hipertiroidismos recientes y de grado poco intenso; que es más eficaz en el hipertiroidismo con bocio difuso; que es una excelente terapéutica preoperatoria; que puede estar indicada como único tratamiento en ciertos casos especiales: niños, embarazo, hipertiroidismo sin bocio, pacientes que no toleran las drogas, y cuando debe hacerse una terapia urgente (crisis hipertiroideas). Sin embargo, a pesar de controlar más rápidamente que cualquier otra terapia los síntomas de tireotoxicosis, raramente su acción es constante y permanente, produciéndose frecuentes “escapes” a esta terapéutica. Su acción es muy variable de un paciente a otro y no raramente es incapaz de controlar grados severos de hipertiroidismo. Por estas razones es que actualmente es poco empleado como único tratamiento; no obstante él sigue muy usado asociado a las drogas anti-tiroideas. Además, su uso es indispensable en el pre y postoperatorio del hipertiroidismo.

RESULTADOS DE LA TERAPEUTICA YODADA
EN EL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA

(Sólo están incluidos los pacientes que han podido ser controlados)

Bocios difusos con hipertiroidismo	110
Remisiones parciales	96
Remisiones completas (cuatro meses a cuatro años de tratamiento)	9
Sin efecto	2
Agravaciones	3
Bocios multinodulares con hipertiroidismo	25
Remisiones parciales	22
Remisiones completas (un año de tratamiento) .	1
Sin efecto	2
Bocios uninodulares con hipertiroidismo	29
Remisiones parciales	25
Remisiones completas (más de un año de trata- miento)	2
Agravaciones	1
Intolerancia al yodo (yodismo)	1
Hipertiroidismo sin bocio (remisión completa)	1
Curas espontáneas con bocio difuso	3

Tratados con diyodotirosina

Bocios difusos con hipertiroidismo	5
Remisiones parciales	4
Agravación	1
 Bocios multinodulares con hipertiroidismo	 2
Agravaciones	2
 Bocio nodular con hipertiroidismo	 1
Remisión parcial	1

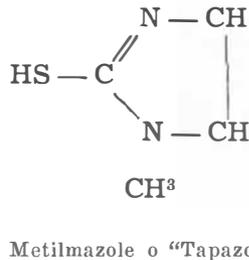
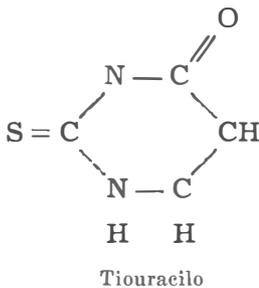
B) *Drogas antitiroideas.*— La introducción de esta medicación ha mejorado notablemente el pronóstico y la evolución del hipertiroidismo, disminuyendo también intensamente las complicaciones postoperatorias, en especial las crisis hipertiroideas.

Los compuestos más utilizados actualmente son los derivados del tiouracilo y del mercapto-imidazol. El aminotiazol que fue muy utilizado en Francia, es menos activos (129).

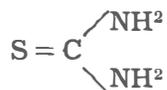
Las primeras drogas usadas eran muy tóxicas (tiourea, tiouracilo) pero con la introducción del 6-n-propil-2-tiouracilo y del 4-metil-2-tiouracilo, la toxicidad ha sido muy reducida y se ha aumentado la eficacia de la droga.

Stanley y Astwood (24, 25) demostraron que el 2-mercaptoimidazol es aún más potente que los anteriores. En estudios posteriores los autores encontraron que un derivado, el 1-metil-2-mercaptoimidazol (metilmazole o "tapazol") es aún más activo, siendo 100 veces tan efectivo como el tiouracilo si se comparan sus efectos inhibidores sobre la captación del I^{131} . También su acción terapéutica es más rápida.

El grupo tiouracilo tiene 6 átomos, mientras que el grupo mercapto-imidazol tiene sólo 5 átomos en su anillo.



La actividad de ambos grupos de drogas se debe seguramente al grupo tiourea



que está contenido en sus moléculas.

Estas drogas se absorben rápidamente en el tubo digestivo, principalmente en el estómago y duodeno (26). A las dos horas de ingeridas no se encontrarían en estos órganos. No pasarían a las materias fecales. Se fijarían en cantidad importante en la tiroides, hipófisis, suprarrenales y médula ósea; mucho menos en el páncreas, músculos y piel. Una tercera parte se elimina por la orina. También por la leche. Atraviesan la placenta. De donde los peligros para el feto y el niño de mujeres que reciben estas drogas en el embarazo y lactancia. Se destruyen, una parte importante en la pared intestinal cuando la atraviesan, otra parte en el hígado y el resto que no es eliminado por los emuntorios señalados, en los tejidos donde se depositan y en los glóbulos blancos que las transportan.

Toxicidad.— Son drogas tóxicas. El mayor peligro es la agranulocitosis. Parecen más sensibles los pacientes con manifestaciones alérgicas (27). El tiouracilo y derivados producen hipoplasia de la serie granulocítica de la médula ósea. La disminución de los leucocitos en la sangre periférica se hace lentamente, pero en raros casos, puede hacerse bruscamente, a veces en veinticuatro horas, lo que está en favor, también, de una acción destructora en la sangre periférica. La aparición de síntomas tales como astenia, fiebre, anorexia y urticaria tiene gran importancia para nosotros y hacen que suspendamos inmediatamente la droga, pues no raramente preceden la caída leucocitaria. El tratamiento inmediato de la agranulocitosis que consiste no solamente en la suspensión de la droga y administración de altas dosis de penicilina y estreptomycin, ha reducido grandemente la mortalidad de esta grave complicación.

Más corriente que la agranulocitosis es la disminución de los leucocitos con neutropenia, sin llegar a cifras extremas pero que obligan a vigilar estrechamente a estos pacientes. Señalemos, por último, que más frecuente que estas dos complicaciones

es el aumento de los leucocitos circulantes, en especial de los neutrófilos (27). Ello se explica si se recuerda que el hipertiroidismo puede provocar en algunos casos, neutropenia con linfocitosis y la droga, al disminuir la hiperfunción tiroidea, restablece la fórmula leucocitaria normal. La mejoría de la fórmula blanca indicaría, en estos casos, la eficacia de la medicación. Por consiguiente, y siempre que se pueda mantener una vigilancia estricta, las drogas pueden ser administradas a pacientes con leucopenias de 4000 y neutropenias del 35 %.

Las otras manifestaciones tóxicas son menos importantes. Son muy similares a las observadas con los sulfamidas. Se los pueden observar en distintos aparatos y sistemas.

Del tubo digestivo y anexos: pérdida del gusto (28); alitosis, náuseas, vómitos, disminución apetito, diarreas. Ulceraciones bucofaríngeas sin agranulocitosis. Tumefacción de las glándulas salivales. Hepatitis de distinto grado, a veces mortales (29), pancreatitis, etc. De la piel: erupciones diversas, labilidad vasomotora, congestión y edema; es posible que intervengan en su producción factores diversos como alergia, insuficiencia tiroidea, aumento de la hormona tireotrópica, etc. (26). Pigmentación y caída del cabello (30).

Fiebre que puede asociarse o no con artralgias, dolores musculares y cefaleas. Trastornos menstruales. Alteraciones sanguíneas distintas de la agranulocitosis (disminución de las plaquetas, anemia, púrpura). Adenopatías y esplenomegalia. Albuminuria discreta, pericarditis (26). Todas son complicaciones raras. Como hecho excepcional se ha señalado la periarteritis nodosa o cuadros similares (31).

La toxicidad de estas drogas es mayor con el tiouracilo que con sus derivados el propil y metiltiouracilo. Se ha sostenido que el tapazol y neotapazol son menos tóxicas, sin embargo, se observan con ellos las mismas reacciones tóxicas graves (32, 33, 34, 35). Por último, pueden observarse reacciones tóxicas a una droga, por ejemplo, al propiltiouracilo y no al metiltiouracilo o a éstos y no al tapazol o viceversa. Por tanto, frente a una reacción tóxica importante conviene cambiar de droga.

¿Estas drogas son capaces de producir el cáncer tiroideo?
Estudios en animales demuestran que ello es posible. Morris,

Dalton y Green (36) lo han obtenido en ratones sometidos por largos períodos a la ingestión de tiouracilo y sostienen que se debe a la estimulación de la tiroides por la hormona tireotrópica. Seller, Jean y Lee (37) han obtenido adenomas benignos y malignos en ratas tratadas durante un año con propiltiouracilo. La administración de extractos tiroideos hacía aparecer más fácilmente estos tumores y también adenomas hipofisarios. Este resultado era contrario a lo que esperaban ya que los extractos tiroideos frenan la hormona tireotrópica del lóbulo anterior. Sugieren los autores que se deben a un "ímbalance hormonal" pues suponen que la hormona tiroidea contenida en los extractos empleados sería insuficiente para frenar la hipófisis. Se basan en otras observaciones que parecen demostrar que se necesitan grandes cantidades de tiroxina cristalizada para prevenir el aumento de la glándula tiroidea que provocan las drogas. Nosotros creemos que estos tumores pueden deberse a procesos sucesivos de hiperplasia y de involución provocados por las drogas y los extractos tiroideos. Zumerman (38) ha obtenido tumores tiroideos benignos y malignos en ratas administrando sucesivamente tiouracilo y yoduro de K; el primero produce hiperplasia y el segundo una rápida involución. Los autores quedaron sorprendidos de la cantidad de tumores en los animales así tratados, muchos más que los observados con propiltiouracilo sólo. Pero estos tumores no han sido observados en el hombre. Mc Gavac (39) dice que los tres métodos mayormente empleados en el tratamiento del hipertiroidismo (drogas, radioterapia y cirugía) actúan produciendo una disminución de las unidades funcionantes de la tiroides. Puesto que ninguno altera directamente la hipófisis, ésta es capaz de producir una estimulación excesiva de las unidades tiroideas restantes con el fin de mantener el estado eutiroideo. Por lo tanto, cada uno de estos métodos puede ser seguido de hipertrofia, hiperplasia y subinvolución, etapas estas que pueden conducir al desarrollo de nódulos tiroideos y por lo tanto de adenomas.

Patogenia de la acción de las drogas.— Todas ellas impiden la producción de la hormona tiroidea inhibiendo alguno de los procesos enzimáticos que se suceden para la producción de la misma (26). Además de esta inhibición impiden la fijación del

iodo por la glándula, como lo demuestra el test del iodo radioactivo (40). Pero una vez suspendida la droga rápidamente vuelve la tiroides a captar el iodo transformándolo en hormona. La disminución de la hormona tiroidea explica la mejoría clínica y metabólica, pero a su vez produce un aumento de la hormona tireotrópica hipofisaria que es la responsable del aumento de la hiperplasia y de la vascularización de la glándula. Los extractos tiroideos y el iodo al disminuir la producción de hormona tireotrópica o al impedir la acción de ésta sobre la tiroides, disminuyen la hiperplasia y la vascularización. Además de provocar un aumento de la hormona tireotrópica, la droga potenciaría la acción de esta hormona sobre la tiroides. En efecto, la acción bocígena de la hormona tireotrópica administrada sola es menor que cuando se dan drogas antitiroideas. El iodo disminuiría no solamente la producción de hormona tireotrópica sino que disminuiría también su potencialización (49).

Respuesta terapéutica.— Es más lenta que el iodo y que la tiroidectomía (41). Los síntomas neuropsíquicos pueden disminuir los primeros, a veces al cabo de las dos primeras semanas, pero los síntomas cardiovasculares, digestivos, metabólicos, etc., son más lentos en retroceder. No es raro que persista cierta taquicardia aún, a veces, después de normalizado el metabolismo basal. En cuanto a los síntomas oculares son más tardíos en mejorar, y, en ciertos casos la exoftalmia puede aumentar, aunque es raro que evolucione hacia la exoftalmia maligna. En general regresa después de cierto tiempo.

El bocio puede aumentar de tamaño y hacerse más vascular, aumentando o haciendo aparecer el frémito y el soplo. Otras veces puede disminuir de volumen. En los hipertiroidismos sin bocio, éste puede aparecer durante la terapéutica pero es de tamaño pequeño.

La remisión de la tireotoxicosis aparece en un plazo variable, en general no menor de un mes en los casos favorables. Puede retrasarse tres a cinco meses. Más allá de este tiempo es difícil que la reducción del hipertiroidismo sea completa a pesar de continuarse con la medicación.

Indicaciones de las drogas.— Se emplean tanto en el bocio difuso hiperplásico como en el nodular tóxico. Los raros casos

de resistencia pertenecen casi todos a los grandes bocios multinodulares (41). El hipertiroidismo de larga duración también es más resistente. El bocio hiperplásico difuso responde más fácilmente, tanto más si es de corta duración y el bocio es pequeño.

La terapéutica iodada previa retrasa la eficacia de la droga. También la insuficiencia de dosis demora la respuesta y aún, en algunos casos, puede provocar la agravación. Es posible que en esta eventualidad la dosis insuficiente sea capaz de provocar la hiperplasia pero no la disminución de la hormona, o que sean bocios que tengan mucha hormona retenida (tratamiento previo con yodo) y la droga, al provocar la hiperplasia, la libere rápidamente.

Las drogas pueden ser administradas:

1) En todos aquellos hipertiroidismos medianos o graves que deban ser sometidos a la tiroidectomía.

2) En el hipertiroidismo infantil y juvenil, antes de la intervención quirúrgica, o como único tratamiento pues no es rara la curación a estas edades (42).

3) En el hipertiroidismo residual o en el recurrente postoperatorio, máxime si ha existido lesión de los nervios laríngeos o de las paratiroides.

4) En el hipertiroidismo de la edad provectora tienen una gran indicación, sobre todo si se acompañan de insuficiencia cardíaca.

5) En los hipertiroidismos complicados de diabetes, insuficiencia cardíaca, etc.

6) En el hipertiroidismo sin bocio dados los peligros de la intervención quirúrgica en tales casos.

Contraindicaciones de las drogas:

1) El embarazo, no es una contraindicación absoluta para la mayoría de los autores (42).

2) La lactancia. La droga se elimina por la leche y puede afectar la tiroides del niño. Si es necesario hacer la terapéutica se debe suprimir la lactancia.

3) Los grandes bocios nodulares, sobre todo cuando crecen con esta medicación (en particular si son endotorácicos) y no se obtiene una mejoría franca.

¿Puede curar el hipertiroidismo con esta terapéutica?— Estadísticas recientes parecen demostrarlo. Sin embargo debemos

diferenciar remisiones prolongadas de verdaderas curas. No se debe hablar de cura sino han pasado por lo menos cinco años después de suspendida la medicación; Mc Cullagh (43) dice haber observado el 66,7 % de remisiones prolongadas que oscilaban entre cuatro y seis años después de suspendida la droga. Sus pacientes fueron seleccionados pues excluía los bocios nodulares, los grandes bocios difusos, y aquellos que se habían reproducido después de la tiroidectomía. Solomon y col. (44) relataron un 55,5 % de remisiones que duraban más de cuatro años después de suspendida la terapéutica. Tres de sus pacientes hicieron una recrudescencia del hipertiroidismo después de los cuatro años de remisión. Cualquiera de las drogas conocidas pueden provocar estas largas remisiones. El bocio difuso se reduce o desaparece no así cuando es nodular. Los últimos autores mencionados no han observado una relación evidente entre estas remisiones prolongadas y el sexo, edad, tamaño y tipo de bocio o su ausencia, duración de la afección, severidad de la misma, recrudescencia después de la tiroidectomía, duración del tratamiento, drogas y dosis empleadas. En cambio, cuando se produce una disminución del bocio durante el tratamiento, la frecuencia de las remisiones prolongadas es mayor, tanto más cuanto la reducción del bocio es más grande. Pero otros autores creen que los grandes bocios, los bocios nodulares, la larga duración del hipertiroidismo y la brevedad del tratamiento son capaces de influenciar desfavorablemente tales remisiones. Durante las remisiones prolongadas el bocio difuso hiperplásico se reduce y puede desaparecer, no así si se trata de bocio nodular (45).

En términos generales podemos decir que cuanto más se prolonga el tratamiento con drogas, existen mayores posibilidades de curaciones. Pero ello no está exento de peligros pues a menudo se pierde el control de los enfermos y una complicación grave puede aparecer en cualquier momento. Cuando el tratamiento dura menos de cinco meses la recurrencia es frecuente aunque la droga haya llegado a provocar insuficiencia tiroidea.

Dosis.— El propil y el metiltiouracilo deben ser administrados en dosis de 150 a 300 mgs. diarios y aún dosis mucho mayores si la mejoría no es evidente. Dosis menores son aun ineficaces y a veces pueden agravar el hipertiroidismo. El “tapazol” y “neotapazol” requieren dosis mucho menores, que oscilan en

tre 15 y 40 mgs. diarios, pues desde el punto de vista terapéutico son diez y veinte veces más activos que los anteriores. Las dosis de cualquier droga deben ser repartidas en dos o tres veces en las veinticuatro horas. Los bocios uni o multinodulares necesitan generalmente dosis mayores. Las dosis de mantenimiento, una vez obtenido el eutiroidismo, son variables para cada enfermo y oscilan entre 50 y 150 mgs. para el propil y metiltiouracilo y de 5 a 15 mgs. para el “tapazol” y “neotapazol”. La reducción de la dosis debe ser paulatina. El retiro brusco de la droga puede desencadenar una crisis hipertiroidea (46).

La duración de la terapéutica curativa requiere de seis a dieciocho meses, en cambio si es preoperatoria bastan cuatro a doce semanas.

Evaluación de los resultados de la tiroidectomía después del uso de las drogas.— Ha disminuído la mortalidad y complicaciones postoperatorias, en especial las crisis hipertiroideas, siempre que se llegue al eutiroidismo preoperatorio. En cuanto a otras complicaciones como mixedema postoperatorio, tetania, lesiones de los recurrentes, recurrencia del hipertiroidismo también han mejorado (47).

Agregado de iodo.— Debe hacerse siempre que el paciente sea sometido a la tiroidectomía. Lugol 3 gotas tres veces diarias o bien 6 gotas de solución saturada de ioduro de K. Esta terapéutica puede hacerse junto con la droga, el iodo no parece retrasar el efecto de la medicación, y una vez conseguido el eutiroidismo, se suspende la droga y se continúa con el iodo durante dos o tres semanas hasta el momento de la operación; o bien el iodo puede administrarse solo al final, una vez conseguida la mejoría completa del hipertiroidismo. El agregado de iodo tiene por fin disminuir la hiperplasia y la vascularización que dificultan la operación.

Si las drogas se emplean como tratamiento curativo puede agregarse también el iodo una vez obtenida la mejoría óptima, una a dos gotas diarias de lugol, con el fin de llevar la glándula a su histología normal, y continuar con esta dosis por lo menos tres meses después de suspendida la droga (42).

Iodotiouracilo (Itrumil).— Dada la acción favorecedora del iodo en el tratamiento con drogas, se pensó que el agregado de un átomo de iodo al tiouracilo podría hacer más eficaz esta te-

rapia. Son los derivados alógenos del tiouracilo. Barret y col. hicieron la síntesis de estos productos (48). Se creyó que dada la afinidad de la tiroides por el yodo y la acción antihiperplásica de este elemento, se prevendría la acción bocígena de la droga. Hemos visto que el iodo disminuye la producción de hormona tireotrópica y además impediría su potencialización (49). Pero estos compuestos alogenados actúan por su molécula total y no por una acción separada de sus dos componentes. Su acción no es reproducida por mezclas equivalentes de droga y de iodo (50). Los bocios tratados con estos derivados alogenados aumentan poco, si lo hacen, de tamaño. Existen zonas de evidente involución de la hiperplasia y de la vascularización con disminución de la reacción linfoidea y a menudo del tejido conjuntivo. La respuesta clínica es en general más rápida que con las drogas solas o con estas y iodo. Las dosis diarias oscilan entre 200 y 400 mgs. diarios repartidos cada ocho horas. Las dosis de mantenimiento son de 50 a 100 mgs. Parecen menos tóxicos que las drogas solas, sin embargo no hay suficiente experiencia para afirmarlo. En lo atingente a la eficacia terapéutica no parece inferior a las drogas.

Perclorato de potasio.— En los últimos años se ha empleado con éxito esta terapéutica. Varios aniones tienen acción antitiroidea: los tiocionatos (51) producen bocio con insuficiencia tiroidea y su acción es inhibida por el iodo. Wyngaarden y col. (52) demostraron que la ingestión de nitrato o perclorato de potasio puede producir un bocio hiperplásico, evitando la acumulación de iodo en la tiroides y por lo tanto impidiendo que ésta fabrique tiroxina. Stanbury y Wyngaarden (53) aplicaron el perclorato de potasio al hipertiroidismo. Cuando el perclorato se administra antes que el radio iodo impide la captación de éste por la tiroides. Cuando el radio iodo se administra previamente puede ser desplazado de la glándula por el perclorato. Trabajos posteriores han demostrado la efectividad de esta terapia (54). Nosotros también lo hemos comprobado. Pero se necesita una mayor experiencia para saber si puede ser sustitutivo de drogas. Tiene la ventaja sobre éstas que no es tóxica y sólo puede producir trastornos digestivos que en algunos casos pueden hacer intolerable su administración. Ha sido relatada una perforación de duodeno pero no se pudo demostrar si se debió directamente

al producto (54). Las dosis oscilan entre 200 y 400 mgs. cada ocho horas. La intervención quirúrgica puede ser dificultada por la hiperplasia y vascularización de las glándulas así tratadas, aunque la administración de iodo antes de la operación puede reducirlas. En otros este agregado ha provocado una recuperación del hipertiroidismo. Debemos concluir por ahora que es un elemento más en el arsenal terapéutico del hipertiroidismo y que cuando existe intolerancia a las drogas antitiroideas el perclorato puede ser eficaz.

RESULTADOS DE LA TERAPEUTICA
CON DROGAS ANTITIROIDEAS
EN EL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA

(Sólo están incluidos los pacientes que han podido ser controlados)

Bocios difusos con hipertiroidismo	78
Propil tiouracilo sólo	35
Remisiones	30
Remisiones prolongadas (duración del tratamiento seis a treinta y cuatro meses)	5
Propil tiouracilo más lugol	35
Remisiones	34
Remisiones prolongadas (tres meses de tratamiento)	1
"Tapazol"	6
Remisiones	5
Poca mejoría	1
Feniltiouracilo	1
Remisiones	1
Perclorato de K	1
Remisiones	1
 Bocios multinodulares con hipertiroidismo	 11
Propiltiouracilo sólo	3
Remisiones	3
Propiltiouracilo más lugol	6
Remisiones	5
Poca mejoría	1
"Tapazol"	1
Remisión prolongada (un año de tratamiento)	1
"Tapazol" más lugol	1
Remisiones	1

Bocios nodular único con hipertiroidismo	6
Propiltiouracilo sólo	4
Remisiones	3
Remisiones prolongadas (un año de tratamiento)	1
"Tapazol"	1
Remisión	1
"Tapazol" más lugol	1
Remisión	1

2) TRATAMIENTO POR RADIACIONES, RADIUM Y RAYOS X

En 1905, Robert Abbé, de Nueva York, tuvo éxito en el primer caso de hipertiroidismo tratado con implantación directa de rádium en la tiroides. Por la misma época se comenzó con el tratamiento por rayos Roentgen. En 1902, William, de Boston, hace la primera comunicación a este respecto. Luego este tratamiento se extendió considerablemente.

Es una buena terapéutica en manos de especialistas. Mejorías prolongadas y curas pueden obtenerse. La respuesta terapéutica es a menudo lenta en producirse, precedida frecuentemente de una exacerbación más o menos intensa. Mussio Fournier, entre nosotros, ha relatado un coma por crisis hipertiroidea (55). Por lo general se nota alguna mejoría a las tres o cuatro semanas, que se hace más evidente al cabo de los dos meses. El bocio se reduce notablemente y si es hiperplásico difuso puede desaparecer. En cambio los bocios nodulares pueden no reducirse o lo hacen incompletamente.

En lo que atañe a la técnica y a las dosis, varían con los diferentes radiólogos. También los resultados definitivos varían con los distintos autores. El trabajo de conjunto tal vez más completo, dice Chapman, es el que publicó Menville en 1932, basado en la observación de 10.541 casos tratados por setenta y cinco radiólogos del Canadá y de los Estados Unidos: 66 % de estos pacientes curaron, 21 % mejoraron y un 13 % no recibió ningún beneficio. Pfahler (56) sobre 501 casos personales tratados exclusivamente con rayos X dice haber obtenido una curación en el 55 %, mejoría en el 31 % y falta de respuesta en el 11 %.

Soley y Stone dicen haber tenido un 58,1 % de remisiones satisfactorias, pero que necesitaron casi nueve meses para obtener el eutiroidismo (57).

Smith y Stenstrom, haciendo una comparación de los resultados de esta terapéutica con aquellos obtenidos por la tiroidectomía, demuestran que son bastante similares (Chapman). Sin embargo Bjorneboe (58) dice que las dos terceras partes de 79 pacientes tratados con roentgenterapia habían recaído después de varios años. Otros autores dan poco valor a esta terapéutica (59). Nosotros tenemos muy poca experiencia a este respecto. Hemos visto curas prolongadas como también recurrencias de la afección. En una de éstas la radioterapia había llegado a producir un mixedema con desaparición del bocio, mixedema que curó espontáneamente, pero meses después había recuperado el hipertiroidismo con aumento de la glándula tiroides.

Se ha aconsejado el uso del yodo o de drogas antitiroideas junto con la radioterapia. En lo que respecta al yodo, Rasmussen dice que la radioterapia combinada con el yodo es una excelente terapéutica, aunque a veces lenta en sus efectos (60). En cambio Pfahler dice que la iodoterapia antes o durante el tratamiento con rayos X disminuye las posibilidades de una respuesta favorable, como si la impregnación de yodo por la glándula hiciera refractaria la tiroides a las radiaciones (Chapman). Iguales discusiones existen con el agregado de drogas antitiroideas. Mientras unos autores aconsejan esta terapéutica durante la radioterapia con el fin de hacer más sensible la glándula a las radiaciones (la tiroides sería tanto más sensible cuanto mayor es la hiperplasia) y también con el fin de producir una mejoría del hipertiroidismo mientras aparecen los efectos tardíos de las radiaciones (61), otros en cambio no ven muchas ventajas en esta asociación (62).

Los riesgos de esta terapéutica son bien conocidos y debe ser efectuada por radiólogos especialistas. Desde las mínimas lesiones a las más serias pueden ser provocadas en los tejidos vecinos: piel, laringe, tráquea, bronquios, transitorios o permanentes; estenosis graves de las vías aéreas han sido señaladas (63). También mediastinitis y pericarditis agudas (64). Algunos autores afirman que este tratamiento dificulta una tiroidectomía ulterior por la peritiroiditis que puede ocasionar. Sin

embargo otros dicen que estas dificultades no son mayores que las que se encuentran en los no irradiados. Otra objeción, aunque de menor entidad, es la lentitud de su acción terapéutica.

Radioterapia hipofisaria.— Ha sido utilizada en pocos casos. Resultados no concluyentes, lo que era de esperar, pues está lejos de demostrarse que el hipertiroidismo es de origen hipofisario (65). Sin embargo Borak (66) dice haber obtenido buenos resultados en el 62,5 % de 16 pacientes tratados con este procedimiento y lo aconseja en el hipertiroidismo de mujeres postmenopáusicas. No conocemos resultados similares de otros autores. Es posible que la radioterapia hipofisaria tenga resultados benéficos en algunos casos con exoftalmia maligna donde parece existir una hiperfunción del lóbulo anterior de la hipófisis.

RESULTADOS OBTENIDOS CON LA ROENTGENTERAPIA
EN EL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA

(Sólo están incluidos los pacientes que han podido ser controlados)

Boecios difusos con hipertiroidismo	13
Remisiones	9
Sin efecto	1
Agravaciones (erisis tirotóxicas)	
Remisión con insuficiencia tiroidea (con recuperación del hipertiroidismo tres meses después)	1
Boecios nodular único con hipertiroidismo	3
Remisiones	2
Sin mejoría	1

Iodo radioactivo.— La introducción de esta terapéutica ha desplazado la roentgenterapia. Tiene muchas ventajas sobre esta última, es mucho más económica; no produce lesiones de los tejidos peritiroideos, pues la irradiación se hace en el interior de la glándula; permite recibir dosis mucho mayores que serían peligrosas si fueran suministradas por los rayos X. En efecto, una sola dosis terapéutica de I¹³¹ puede suministrar de 3.000 a 15.000 roentgen equivalentes a pesar de lo cual no lesionan los tejidos vecinos.

Con los Dres. Morató Manaro, Maggiolo y Dra. Zaldúa de Delfino (67) nos hemos ocupado extensamente de este tema. Esta

terapéutica lleva más de trece años, habiendo sido tratados miles de enfermos y aún no ha sido señalada ninguna complicación fatal si se exceptúa una muerte posiblemente debida a una crisis tireotóxica (68).

Esta terapia se basa en la avidez que tiene la glándula tiroidea por el iodo. Esta avidez es mayor cuando la glándula está en hiperfunción, salvo algunas excepciones de bocios simples o con hipotiroidismo debidos a insuficiencia yódica.

El iodo radioactivo al fijarse en las células tiroideas las destruye por intermedio de las radiaciones que emana. Estas son de dos tipos: beta y gamma. Las beta son las ionizantes, es decir las que destruyen los tejidos que irradian, en cambio las gamma tienen muy poca acción ionizante. Las radiaciones beta no se extienden más allá de 2 mms. de su sitio de producción, por lo tanto sólo destruirán los tejidos en un corto radio. Las radiaciones gamma que tienen mayor radio de acción pero con mínima acción destructora, sirven para captar y por lo tanto medir las radiaciones del isótopo radioactivo.

En lo que atañe a la cantidad de iodo que transporta estas radiaciones, es tan ínfima que no tiene acción biológica. En efecto, 100 microcuries de I^{131} contienen 0.000.00081 de miligramo en peso de iodo. Una dosis terapéutica de 7.000 microcuries contendrá por lo tanto 0.000567 miligramos de iodo, dosis ésta que no tiene acción biológica.

El iodo radioactivo actualmente utilizado es el I^{131} por tener una vida media más extendida (ocho días).

Acción terapéutica.— Al fijarse el isótopo en las células tiroideas produce la destrucción de las mismas de donde la mejoría clínica y metabólica del hipertiroidismo. También se producen lesiones arteriales que completan esta destrucción. El bocio se reduce y puede llegar a desaparecer sobre todo si se trata de un bocio difuso hiperplásico. Los bocios nodulares únicos o múltiples pueden reducirse de volumen, pero en general no desaparecen. Cuando un bocio nodular llega a desaparecer, se trata casi seguramente de un pseudo nódulo debido a retracciones fibrosas que dividen un bocio hiperplásico, dando la apariencia a la palpación de nódulos tiroideos.

La mejoría clínica y metabólica es lenta en producirse. Es tan lenta como en la roentgenoterapia. Raramente aparece antes

del mes. El óptimo de la mejoría recién puede ser juzgado al cabo de cuatro a seis meses. A veces más tarde. Por ello no conviene repetir el isótopo antes de este tiempo a menos que la mejoría haya sido discreta y que el estudio con dosis "tracers" indique gran captación por la glándula. Chapman (69) dice muy justamente que se debe tener paciencia y esperar pues en algunos casos la cura puede producirse recién al año. Esta conducta evitará seguramente muchos casos de insuficiencia tiroidea por exceso de dosis. Si la cura se produce antes del cuarto mes es casi seguro que el hipertiroidismo no reaparecerá. Cuanto más rápida es la curación mayor es la posibilidad que sea definitiva pero también mayor frecuencia de insuficiencias tiroideas (67).

Casos paradójicos pueden observarse (69), relata el caso de un paciente donde continuaba un hipertiroidismo residual clínico y metabólico (metabolismo basal aumentado y también la iodo-proteinemia) después de tres años de administrado el iodo radioactivo. Sin embargo, la fijación de dosis tracers estaba dentro de límites normales (38 al 46 %). La repetición de la dosis terapéutica produjo una mejoría lenta de la tireotoxicosis con normalización del metabolismo y la iodoproteína plasmática mientras que la captación de las dosis tracers quedó invariable. Es difícil explicar esta baja captación en pacientes así tratados y donde queda un hipertiroidismo residual evidente. También insiste el autor mencionado que pueden observarse pacientes que han llegado al eutiroidismo con el iodo radioactivo, sin presentar signos clínicos de hipotiroidismo, pero donde el metabolismo basal, la iodoproteína sanguínea y la captación del I^{131} son tan bajas como aquellas observadas en la insuficiencia tiroidea. Estos hechos vislumbran una disociación de los tests que empleamos actualmente para evaluar la función tiroidea.

Dosis terapéuticas.— Son de suma importancia, pero muy difíciles de calcular. Se puede decir que hasta ahora no existe ningún procedimiento que permita determinar la dosis mínima eficaz. Para poder comprender las dificultades existentes basta decir que varias dosis tracers (en total 200 a 700 microcuries) pueden mejorar aunque en forma transitoria algunos hipertiroidismos: en cambio 6.000 microcuries pueden fracasar como dosis terapéutica en algunos enfermos.

Es que la dosis eficaz depende de muchos factores, unos conocidos y otros desconocidos. Los factores conocidos son:

1) Tipo de bocio. Es mucho más sensible el bocio difuso con hipertiroidismo que el bocio nodular.

2) Tamaño y peso del bocio; mayor tamaño, mayor dosis.

3) Del grado de hipertiroidismo. Cuanto más intenso es el hipertiroidismo mayor es la dosis necesaria.

4) De la edad de los pacientes. Los bocios en personas jóvenes son más sensibles a las radiaciones que en personas de edad. Cuanto más viejo es el paciente, se necesita generalmente mayor dosis. Es posible que esto se deba, en parte al menos, a que el bocio de los jóvenes es difuso, mientras que el de los viejos es casi siempre nodular.

5) Del grado de fijación del isótopo por la tiroides patológica.

6) De la vida media biológica del I^{131} en la tiroides que oscila entre tres y medio y siete y medio días, según los pacientes.

Factor desconocido.— Sensibilidad de la célula tiroidea frente a la radiación.

Es indudable que este factor puede explicar muchos hechos raros observados.

El cálculo de la dosis es por tanto de mucha importancia. Este cálculo se hacía antes apreciando el tamaño de la glándula por la palpación, la inspección y los rayos X si era necesario. El peso se calculaba de acuerdo al tamaño de la glándula sabiendo que una tiroides normal pesa alrededor de 20 grs. Luego se multiplicaba el peso de la glándula, por la dosis de I^{131} por gramo de glándula y se tenía la dosis total. Por ejemplo: una glándula pesaba 50 grs. y si la dosis a administrar por gramo era de 200 microcuries, se multiplicaba 50 por 200 y se tenía la dosis total a dar, o sea 10.000 microcuries. Pero el peso de la glándula así calculado se presta a errores groseros. Hoy se calcula este peso con relativa exactitud por medio del gammagrama. Este procedimiento permite saber el peso de la glándula con mayor exactitud.

La dosis de I^{131} por gramo de tejido tiroideo que la experiencia aconseja en el momento actual son las siguientes:

Bocios difusos con hipertiroidismo por debajo de cuarenta años: 100 a 150 microcuries.

Bocios difusos con hipertiroidismo por encima de cuarenta años: 150 a 200 microcuries.

Bocios nodulares con hipertiroidismo: 200 a 250 microcuries.

Nosotros preferimos quedarnos por debajo de la dosis total calculada.

Preparación del enfermo.—Los pacientes que deban ser sometidos a esta terapéutica no deben haber recibido iodo por ninguna vía. Si han recibido esta terapéutica para el hipertiroidismo, debe posponerse la administración del I^{131} por lo menos cuatro semanas a menos que un estudio con dosis tracers revele buena fijación. Si han recibido iodo en otras formas, sobre todo en solución oleosa, o si se ha empleado esta sustancia para diagnóstico (colecistografía, broncografía, etc.) no se debe emplear por varios meses el isótopo radioactivo, excepto también que el empleo de dosis tracers indique buena fijación en la glándula.

El enfermo tampoco debe recibir drogas antitiroideas. Si se ha empleado esta medicación debe ser suspendida varios días o semanas antes de administrar el I^{131} . En estos casos conviene hacer un estudio con dosis tracers antes de administrar la dosis terapéutica.

La medicación será hecha de preferencia en ayunas, pues el estómago ocupado retarda la absorción del iodo. El enfermo no necesita hospitalización.

Resultados obtenidos con el I^{131}

1) *Bocios difusos con hipertiroidismo.*—Una dosis cura del 60 al 70 % de los pacientes. Dos dosis curan del 70 al 85 % de los pacientes. Tres dosis curan hasta el 95 % de los pacientes.

Cuando la cura se prolonga más de seis meses, es raro que produzca recidiva del hipertiroidismo.

2) *Bocios multinodulares.*—Aquí no sólo se necesitan dosis más altas sino que la mejoría es más lenta que en el hipertiroidi-

dismo con bocio difuso. Promedio: seis meses. También existe una mayor posibilidad de recidivas. Es posible que nódulos que ni tenían función tiroidea antes de administrar el radioiodo adquieran ésta y aún entren en hiperfunción cuando la glándula tiroidea ha sido destruída por la radiación. Algunos autores han llegado a administrar dosis totales en varias tomas que pueden llegar a ser peligrosas, entre 60.000 y 140.000 microcuries, para curar un hipertiroidismo con bocio nodular múltiple. Es así que algunos pacientes han recibido hasta diez aplicaciones de I^{131} (70). Por lo demás los nódulos hiperfuncionantes no desaparecen generalmente con esta terapéutica, aunque algunos pueden reducirse notablemente. Por fin no es raro que en último término tenga que recurrirse a la terapéutica quirúrgica para quitar los nódulos restantes o mejorar el hipertiroidismo que ha resistido al I^{131} .

Recidivas.— Chapman (69) dice que no sobrepasan el 0,01 por ciento.

Complicaciones

1) *Hipotiroidismo.*— Al comienzo de la aplicación de esta terapéutica las estadísticas eran muy altas, hasta el 25 % de los casos tratados. En la actualidad, con la experiencia adquirida en las dosis totales de I^{131} , esta complicación no es mayor que con la terapéutica quirúrgica y oscila entre el 5 y el 15 %. La intensidad del hipotiroidismo es variable, así como su duración. Esta última puede ser transitoria o bien definitiva. Curas espontáneas pueden ser observadas después de un año de duración de la insuficiencia tiroidea (69). Las formas de mediana intensidad son casi siempre transitorias. En bocios nodulares el hipotiroidismo es excepcional.

La época de aparición es por encima de los dos meses de la aplicación del I^{131} . El tratamiento con extractos tiroideos corrige esta insuficiencia glandular.

2) *Crisis hipertiroideas.*— Son bastante frecuentes. Según algunos autores, cuando esta crisis no aparece es porque se está por debajo de la dosis necesaria. Nosotros la hemos observado diecisiete veces en 47 pacientes tratados. Aparece en las dos primeras semanas, no más allá de la tercera. Su intensidad es va-

riable, pudiendo ser de grado intenso con aparición de arritmia completa y de insuficiencia cardíaca. Nosotros hemos observado dos casos de insuficiencia cardíaca por esta terapéutica. Conocemos sólo un caso de muerte con radioiodo y atribuido a una crisis hipertiroidea. Pero en general esta crisis es poco intensa. Si es importante se puede yugular administrando yodo o tapazol en el momento de su aparición. El propiltiouracilo actúa más lentamente y no debe ser empleado en estos casos. El yodo y las drogas agregadas diez y quince días después de administrado el isótopo modifican en cierto grado sus efectos, pues parece producirse cierta resistencia de la glándula a las radiaciones, aun cuando el isótopo no es desplazado. Ello implica como consecuencia mayores dosis de I^{131} o su repetición en algunos casos. Cuando el yodo o las drogas se administran dentro de las veinticuatro horas que siguen al isótopo, éste es desplazado de la glándula y carece de acción terapéutica (72). En consecuencia el empleo del yodo y las drogas será limitado a aquellos pacientes que hacen crisis hipertiroideas intensas, que aparecen como lo dijimos dentro de las dos primeras semanas, cuando el isótopo está fijado y no puede ser desplazado.

3) *Posibilidad de cáncer.*— Este es el mayor temor. Hasta ahora no ha sido observado en el hombre, pero el tiempo transcurrido aún no es suficiente para descartar esta posibilidad. Este temor está justificado por la experiencia clínica con otros materiales radioactivos y por la experiencia en animales con isótopos de yodo radioactivo. En efecto, se ha obtenido el cáncer de la tiroides y del tejido extratiroideo (tráquea, hipófisis) en ratas a las cuales se les administraba este producto. En el momento actual existen muchos estudios histológicos de glándulas tiroides tratados ocho y diez años antes con yodo radioactivo. No se ha observado el cáncer aunque se han encontrado lesiones cuya interpretación es muy discutida por los autores (74, 75), fibrosis, lesiones vasculares, pleomorfismo celular y nuclear, alteraciones de la cromatina del núcleo, células de Hurthle, tiroiditis del tipo de Hashimoto, etc.

4) *Agresión a la médula ósea.*— Es posible cuando se emplean grandes dosis. Sin embargo no es frecuente y sólo se ha descrito en forma grave en el tratamiento del cáncer tiroideo con altas dosis de I^{131} .

5) *Otras complicaciones de menor importancia.*— Insuficiencia paratiroidea: ha sido observada en un solo caso y sólo en forma transitoria (77). También nosotros hemos visto la exacerbación de una tetania hipoparatiroidea hasta entonces latente (67). Aumento de la exoftalmia: no es más frecuente que con otras terapéuticas; tiroiditis, traqueitis, caída del cabello, etcétera, etc.

Indicaciones del I¹³¹

1) Bocios difusos con hipertiroidismo después de los cuarenta y cinco años, que no quieren operarse.

2) Hipertiroidismos recidivantes después del tratamiento quirúrgico sobre todo si existe parálisis de una cuerda vocal.

3) Pacientes que no pueden ser operados porque el hipertiroidismo se ha complicado, por ejemplo, con insuficiencia cardíaca.

4) Otra indicación podría ser el hipertiroidismo sin bocio después de los cuarenta y cinco años por los peligros que entraña una operación con tiroides de tamaño normal.

5) En los últimos años algunos autores lo indican en la exoftalmia severa.

Contraindicaciones absolutas:

1) Niños y jóvenes, por la posibilidad de cáncer. En ellos sería aun peligroso la repetición de las dosis tracers por la posibilidad de lesiones de las epífisis de las vertebrales cervicales (73).

2) Embarazo. El yodo atraviesa la placenta y puede fijarse en la tiroides fetal. La tiroides del feto es capaz de fijar yodo a partir del tercer mes o del cuarto mes.

3) Lactancia. El yodo pasa a leche.

Contraindicaciones no absolutas:

1) Bocio uninodular con hipertiroidismo. Este bocio debe ser siempre operado por la posibilidad de que sea o se transforme en cáncer.

- 2) Bocios multinodulares con hipertiroidismo por las consideraciones que hicimos anteriormente.

Ventajas de la terapéutica con radioiodo:

- 1) No ha producido muerte.
- 2) No produce parálisis de las cuerdas vocales.
- 3) No produce insuficiencia paratiroidea crónica.
- 4) No produce grandes trastornos.
- 5) El bocio casi siempre desaparece.
- 6) Controla del 80 al 95 % de los bocios difusos con hipertiroidismo.
- 7) No se necesita hospitalización. El paciente puede continuar sus ocupaciones.
- 8) Las recurrencias no son más frecuentes que con la terapéutica quirúrgica y obedecen rápidamente a una nueva dosis.
- 9) Es el tratamiento más barato.

Desventajas de esta terapéutica:

- 1) Dificultad para conseguirlo.
- 2) Personal especializado y equipo especial.
- 3) Protección del personal.
- 4) Su acción terapéutica es muy lenta.
- 5) Frecuencia de crisis tirotóxicas.
- 6) No se puede emplear en los pacientes jóvenes.
- 7) Posibilidad de cáncer.

RESULTADOS OBTENIDOS
EN EL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA CON EL I¹³¹
(Sólo están incluidos los pacientes que han podido ser controlados)

Bocios difusos con hipertiroidismo	42
Curaron con una sola dosis	29
Curaron con dos dosis	9
No curaron (dos con una dosis y otro con dos dosis) (dos de estos eran hipertiroidismo con diabetes)	3
Continúa en observación	1

Hipertiroidismos sin bocio	3
Curaron con una sola dosis	3
Bocios multinodulares con hipertiroidismo	6
Curaron con una sola dosis	4
En observación con dos dosis	2
Bocios nodular único	3
Curaron con una sola dosis	3

Evolución del bocio con el tratamiento

Bocios difusos con hipertiroidismo	42
Desapareció el bocio con una dosis	24
Desapareció el bocio con dos dosis	4
Reducción sin desaparecer con una dosis	7
Reducción sin desaparecer con dos dosis	4
No se redujo con una dosis	1
No se redujo con dos dosis	1
Continúa en observación	1

En 2 casos a pesar de la desaparición del bocio continuaba el hipertiroidismo. En 11 casos a pesar de no haberse reducido el bocio parcial o totalmente, curaron del hipertiroidismo.

Bocios multinodulares con hipertiroidismo	6
Desaparición del bocio con una dosis	1
Desaparición del bocio con dos dosis	2
Reducción sin desaparecer	1
No se redujo con una dosis	1
No se redujo con dos dosis	1
Bocios nodular único	3
Reducción del tamaño	2
Pequeña reducción	1

Complicaciones

Exacerbación del hipertiroidismo	15
Exacerbación del hipertiroidismo con insuficiencia cardíaca ..	2
Ictericia hepatocítica (posible por crisis tireotóxica)	1
Aumento de la insuficiencia paratiroidea latente	1
Insuficiencia tiroidea permanente	4
Insuficiencia tiroidea transitoria	3

3) TRATAMIENTO QUIRURGICO

Antes del tratamiento yodado, la cirugía del hipertiroidismo era una intervención sumamente peligrosa por la mortalidad y complicaciones postoperatorias. La introducción de las drogas antitiroideas ha mejorado estas complicaciones pudiendo decir que en el momento actual la cirugía del hipertiroidismo no tiene más riesgos que la del bocio simple.

Es una excelente terapéutica. Junto con el yodo radioactivo constituyen los tratamientos más eficaces del hipertiroidismo.

Selección de los pacientes.—En principio cualquier hipertiroidismo es susceptible de la intervención quirúrgica. Pero los éxitos del tratamiento médico actual ha restringido el campo de la cirugía. En mi concepto deben ser operados:

1) El bocio nodular único o múltiple con hipertiroidismo por las siguientes razones: porque son más difíciles de controlar con cualquiera de los tratamientos médicos o roentgenológicos señalados; porque aún curando el hipertiroidismo, el bocio persiste la mayoría de las veces y existe la posibilidad que recuperen el hipertiroidismo o que aparezca cualquier otra complicación; porque pueden producir compresiones de los órganos vecinos o hundirse en el tórax; porque pueden transformarse en cáncer, sobre todo los uninodulares. Cuando el bocio nodular es grande, la única intervención curativa es la cirugía; cuando es pequeño y uninodular, también debe ser la única terapéutica aconsejada, tanto más cuanto más joven es el paciente, ya que por debajo de los 18 años, fuera de las zonas endémicas, dicho bocio es excepcional y su presencia debe sugerir la posibilidad del cáncer.

2) El bocio hiperplásico difuso grande, ya que a menudo es difícil de curar con drogas o con yodo radioactivo (por lo menos el bocio). El bocio difuso con hipertiroidismo entre los 18 y 45 años de edad, cualquiera sea el tamaño del bocio. Por debajo de los 18 años de edad, se debe ensayar la terapéutica médica con yodo o con drogas antitiroideas. Sólo en casos graves de hipertiroidismo y difíciles de mantener un control estricto del paciente, aconsejamos la intervención. Por encima de los 45 años el bocio difuso con hipertiroidismo puede curar con drogas antitiroideas y sobre todo con yodo radioactivo.

3) El bocio plongeant o intratorácico. Estos son siempre nodulares y el mejor tratamiento es el quirúrgico.

Contraindicaciones.— 1) Exoftalmía maligna o exoftalmía con edema palpebral y conjuntival marcados, por la posibilidad de agravar estos síntomas.

2) La edad. Ya hemos mencionado la conducta de expectativa a seguir en el hipertiroidismo infantil y juvenil. En la edad propecta (por encima de los 70 años) sobre todo si se acompañan de signos de insuficiencia cardíaca.

3) Hipertiroidismo sin bocio o con bocio pequeño y difuso, por los mayores peligros sobre los recurrentes y paratiroides.

4) Hipertiroidismo recidivante, máxime si hay parálisis de cuerda vocal. Aquí debemos distinguir al hipertiroidismo persistente o residual que se debe a una resección incompleta del bocio por dificultades técnicas, mala preparación preoperatoria, o por poca habilidad quirúrgica, del hipertiroidismo recidivante que reaparece por lo menos seis meses después de haber conseguido el eutiroidismo. Todo hipertiroidismo que se compruebe antes de este período, es, en nuestro concepto, un hipertiroidismo residual o persistente, como lo demuestra el estudio clínico minucioso, el metabolismo basal, la iodoproteinemia y el test del radioiodo. En el caso de ser un hipertiroidismo persistente, la reintervención quirúrgica está indicada. En el hipertiroidismo recidivante se debe estudiar detenidamente las posibilidades en pro y en contra de una nueva intervención. Si el bocio ha reaparecido una segunda operación está aconsejada, no solamente por el hipertiroidismo en sí, sino por las posibilidades, aunque raras, de una transformación neoplásica. Si no existe bocio es mejor el tratamiento médico con iodo o con drogas antitiroideas y si la edad lo permite el iodo radioactivo sería más eficaz en estos casos.

Tratamiento preoperatorio.— No se deben llevar a la intervención quirúrgica aquellos pacientes que no hayan conseguido el eutiroidismo con el tratamiento médico previo. Si esto no ha sido posible, se debe tratar de disminuir al máximo la tireotoxicosis. En este sentido nos guiamos más por la clínica que por los datos del laboratorio. Jamás sometemos a un enfermo a la intervención cuando persisten los siguientes síntomas pues casi siempre se complica el postoperatorio:

- a) disminución de peso,
- b) astenia,
- c) signo de Plummer,
- d) diarreas.

Tampoco debe ser operada una paciente en el período premenstrual.

En cambio la persistencia de una arritmia o de una taquicardia discreta no son signos que impidan el acto quirúrgico. Igual un metabolismo basal en los alrededores de + 30 %.

Tampoco debe ser operado un enfermo en quien se comprueban signos de insuficiencia tiroidea pues se (77) ha demostrado que el edema laríngeo postoperatorio es frecuente en estos casos. También los opiáceos que se administran antes y después de la intervención quirúrgica pueden ser peligrosos en tales pacientes [inhibición centro respiratorio (76)]. Por último, las complicaciones pulmonares postoperatorias son también más frecuentes. Debemos hacer notar que no siempre el hipotiroidismo es evidente clínicamente y en algunos casos es necesario recurrir a datos tales como colesterinemia y metabolismo basal. El test del radioiodo tiene poco valor pues estos enfermos están bajo el tratamiento yódico.

Cuidados preoperatorios.—Ya los hemos estudiado en detalle al tratar la terapéutica médica. Si se han empleado las drogas antitiroideas éstas deben ser suprimidas dos o tres semanas antes de la intervención y continuar con iodo solamente. Ello facilita la operación debido a la reducción de la hiperplasia y de la vascularización, haciendo también menos probables las hemorragias.

Antes de la tiroidectomía se practicará una radiografía de tórax y de tráquea de frente y perfil con el fin de apreciar la situación y extensión del bocio y si existe desplazamiento o compresión traqueal, que es propio de los bocios nodulares; un estudio de las cuerdas vocales para prevenir al cirujano si existe paresia de alguna de ellas; se investigará el calcio y fósforo sanguíneo con el fin de despistar en el postoperatorio una insuficiencia paratiroidea; se hará también un hemograma completo con tiempo de coagulación, sangría y retracción del coágulo y corregir antes de la operación cualquier trastorno del mismo

No alvidar focos sépticos en especial estado de la dentición y eliminar las caries de tercer grado. En las horas que preceden a la tiroidectomía acostumbramos a hacer un enema a retener con treinta gotas de solución de lugol fuerte, quince gotas de láudano en 100 c.c. de agua. Reposo en la cama las veinticuatro horas precedentes.

Cuidados postoperatorios.— Aquellos de toda intervención quirúrgica. El paciente en posición semisentada, lo más cómoda posible. Vigilancia del pulso, temperatura y de la herida. Interrogar los pequeños síntomas de insuficiencia paratiroidea (pariestias). Administrar líquidos por vía oral cuando el enfermo pueda deglutir (cuatro a seis horas después de la intervención). Sino habrá que administrar sueros. El yodo se suministrará cada tres o cuatro horas (cinco gotas de lugol fuerte), las cuarenta y ocho horas que siguen a la intervención. Luego se reducirá la dosis a tres o cuatro veces en las veinticuatro horas. La terapéutica yodada la continuamos los tres meses que siguen a la operación, con breves períodos de descanso. No nos hemos arrepentido de esta conducta que seguimos hace veinte años. En cambio no aconsejamos el tratamiento con drogas antitiroideas porque, teóricamente al menos, dada la hiperplasia que producen del terreno tiroideo residual, pueden favorecer las recidivas

Se administran sedantes (luminal, codeína) durante las cuarenta y ocho horas que siguen a la intervención. Se debe conseguir que el enfermo duerma y para ello reposo mental completo, luz adecuada en la habitación, sedantes. Si el enfermo hace fiebre (más de 38°) se administrarán antibióticos del tipo de la penicilina y estreptomina. También sulfamidas pues éstas constituyen una buena terapéutica de casos de crisis hipertiroideas, ya que no solamente actúan como antibióticos sino como drogas antitiroideas.

Es de suma importancia vigilar la hemorragia, externa o en el interior de la herida operatoria, pues ella condiciona la conducta ulterior.

¿Cuál es la operación de elección?

Depende del tipo de bocio, del grado de hipertiroidismo, de la edad, complicaciones, etc.

a) *Tipo de bocio.*— Si se trata de un bocio hiperplásico difuso, tiroidectomía subtotal. La tiroidectomía debe ser lo más amplia posible, incluyendo también el istmo. Si existe pirámide de Lalouette, ésta debe ser quitada totalmente, pues puede ser la causa de la reproducción del hipertiroidismo.

Si es un bocio nodular único, hacer también resección amplia parcial; no contentarse con enuclear al nódulo, sino hacer resección unilateral subtotal o lobectomía total pues en muchos casos el nódulo no es la causa del hipertiroidismo sino el tejido tiroideo que lo rodea. Si se trata de bocios multinodulares unilaterales, la misma intervención quirúrgica. Si son bilaterales, tiroidectomía subtotal bilateral. Debemos decir que en los bocios multinodulares no todos los nódulos son funcionantes y por lo tanto causantes del hipertiroidismo. Pero un nódulo no funcioante que se deja, puede hacerse hiperfuncionante después de la intervención quirúrgica.

b) *Grado de hipertiroidismo.*— Debe ser tanto más amplia la resección quirúrgica cuanto más grave ha sido el hipertiroidismo y más difícil ha sido controlarlo con el tratamiento médico preoperatorio.

c) *Edad.*— En los adultos, la operación debe ser tan amplia como sea posible (entre 20 y 45 años) teniendo en cuenta el tipo de bocio. En el niño, intervenciones muy amplias pueden provocar el hipotiroidismo que tiene consecuencias graves para el desarrollo físico y mental. En el viejo se trata casi siempre de bocios nodulares y la operación a realizar es la que hemos señalado para estos bocios.

d) *Hipertiroidismos complicados de insuficiencia cardíaca.* En ellos aconsejamos la tiroidectomía subtotal tan amplia como posible o bien la tiroidectomía total. El fin buscado con estas intervenciones es la de provocar cierto grado de hipotiroidismo con el objeto de adaptar las nuevas condiciones circulatorias provocadas por el hipotiroidismo al estado cardiovascular del paciente.

Para terminar, debemos decir que no se pueden establecer reglas absolutas para el tipo de intervención quirúrgica y que cada paciente necesita un estudio detenido de sus condiciones patológicas actuales y las posibilidades del futuro, problemas estos que deben ser resueltos con la estrecha colaboración del

clínico con el cirujano. La cantidad de tejido tiroideo a quitar en las tiroidectomías subtotales está lejos de ser un procedimiento cuantitativo y dependen del juicio del cirujano, de su experiencia y habilidades quirúrgicas y de las sorpresas en el momento de la operación.

Complicaciones de la tiroidectomía

a) *Mortalidad.*—Ha sido reducida al mínimo después de la preparación médica actual. No debe ser mayor que la del bocio no tóxico. Una muerte por tratamiento quirúrgico puede deberse: a la deficiente preparación preoperatoria; a la insuficiencia en el diagnóstico (tireotoxicosis complicadas de insuficiencia cardíaca); a la falta de experiencia y habilidad quirúrgica. En la mayor parte de las clínicas especializadas ha sido reducida a menos de 0,5 % (77, 78).

b) *Hipertiroidismo persistente o residual.*—Se debe a una resección insuficiente de tejido tiroideo. Ya hemos dicho, al ocuparnos de las drogas, que este tipo de hipertiroidismo aparece antes del sexto mes de la intervención quirúrgica.

c) *Hipertiroidismo recidivante.*—Dijimos también (ver tratamiento con drogas) que este hipertiroidismo se distingue del anterior porque aparece después de los seis meses, generalmente años después de la tiroidectomía. Se pueden ver recidivas aún después de insuficiencias tiroideas transitorias postoperatorias.

En cuanto a la frecuencia de estas dos últimas complicaciones es muy difícil de establecerlo separadamente pues muy a menudo se la engloba en una sola, sea porque se ha descuidado el diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo residual y recidivante, sea porque a veces este diagnóstico es difícil pues todos los pacientes mejoran después de la primera intervención. Sin embargo, esta diferencia tiene gran importancia para la conducta ulterior, ya que en la forma persistente existe un exceso de glándula tiroides como para poder efectuar una segunda operación mientras que en las formas recidivantes no siempre es así y la segunda intervención puede ser peligrosa para los nervios laríngeos y las paratiroides. Felizmente estas complicaciones son cada vez menos frecuentes dado los progresos del tratamiento médico, de la técnica operatoria y habilidad quirúrgica

de los cirujanos. En un estudio que hace Gargill (79) sobre 26.000 tiroidectomizados publicados por veintitrés autores distintos entre los años 1930 y 1947, recidivas comprendiendo también los residuales, oscilaban entre 2,2 % y 27,9 %. El mayor nivel de recurrencias se observó antes del año 1940. Desde entonces han bajado notablemente y ellas oscilan alrededor del 6 % al 10 %. Berlin y Gargill (80) que han podido separar el hipertiroidismo recidivante del persistente, hablan de un 2,1 % de recidivas y de un 3 % de persistentes. Crile (Jr.) (81) dice tener una persistencia del 1,7 % y una recurrencia del 6,85 %. Para muchos autores la recurrencia es más frecuente en el bocio difuso hiperplásico con hipertiroidismo que en el nodular. Otros no están de acuerdo con estas conclusiones.

d) *Hipotiroidismo postoperatorio.*— No es una complicación importante en el adulto pues puede ser corregido con extractos tiroideos. En cambio en la infancia es una complicación grave que es necesario despistar cuidadosamente por la repercusión que puede tener en el desarrollo psicossomático del niño.

El hipotiroidismo puede ser parcial, incompleto, difícil de diagnosticar. En tales casos, el metabolismo basal, la colessterina, la iodemia y el test del iodo radioactivo facilitan al diagnóstico. Otras veces es un mixedema franco. El tiempo de aparición es variable, generalmente no antes de las cuatro semanas que siguen a la intervención. Más frecuente que aparezca entre uno y tres meses.

Puede ser transitorio y curar espontáneamente. Esta cura puede ser rápida o por el contrario tardía (hasta un año y más de duración). O bien puede ser permanente. En términos generales podemos decir que cuanto más intensa es la insuficiencia tiroidea más probabilidades existen que sea permanente.

La insuficiencia tiroidea postoperatoria es una complicación de la tiroidectomía subtotal o total y es una demostración de la efectividad terapéutica. Algunos autores la prefieren y en ello se basan para aconsejar la tiroidectomía total. Nosotros no creemos que se deba llegar a ella para conseguir un buen resultado terapéutico, sobre todo en los adultos jóvenes aunque en ciertos estados la preferimos, como sería el caso para el hipertiroidismo con insuficiencia cardíaca. No debemos olvidar que el hipotiroidismo no controlado predispone a las lesiones arteriales atheroma-

tosas. Hemos dicho e insistido que en el niño esta complicación es grave, tanto más, cuando el niño es más joven y la insuficiencia tiroidea más marcada.

La frecuencia de esta complicación en las tiroidectomías subtotales es variable según los autores. Cattell (78) habla de un 4,5 % incluyendo las formas transitorias. Crile (81) entre un 4,5 a un 21 % dependiendo de la amplitud de la resección quirúrgica. Si se trata de tiroidectomías totales su frecuencia es mucho mayor. Debemos decir a este respecto que en estos últimos casos puede faltar la insuficiencia tiroidea. Ello era difícil concebir. Si nembargo es posible, pues muchas de las llamadas tiroidectomías totales no son tales, pues quedan adheridas a la cápsula restos de tejido tiroideo hiperplásico que pueden bastar para evitar la aparición de insuficiencia tiroidea o pueden crecer y curar una insuficiencia tiroidea posttiroidectomía total. Ello ha sido demostrado con los test del radioiodo (82, 83). Para que una tiroidectomía sea total tiene que ser extracapsular y en tales casos aún es posible la existencia de tejido tiroideo aberrante que se hipertrofia después de la operación.

e) *Crisis tireotóxicas.*— Aparecen en las primeras cuarenta y ocho horas que siguen a la intervención. Muy frecuentes antes del tratamiento yodado preoperatorio (era la causa más corriente de la muerte). Han disminuído desde que Plummer, en 1922, actualizó esta terapéutica. Sin embargo las crisis no eran raras a pesar de la impregnación yodada pre y postoperatoria. Quien haya asistido a la era anterior a las drogas antitiroideas, no puede olvidar el temor que implicaba el tratamiento quirúrgico, por la posibilidad de la crisis tireotóxica. El advenimiento de las drogas bocígenas, prácticamente ha hecho desaparecer esta temible complicación. Cuando ella aparece, casi siempre se debe a una preparación insuficiente o a que el hipertiroidismo ha sido sumamente grave y no ha podido ser dominado por la terapéutica médica. En este último caso preferimos hacer la intervención quirúrgica en dos tiempos, es decir hemitiroidectomía subtotal en un primer tiempo y después de un período prudencial, en general no menor de seis semanas, hemitiroidectomía subtotal del lado opuesto. En general la segunda operación es mucho mejor tolerada que la primera, pues ésta produce una mejoría de la tireotoxicosis superior a la que se había conseguido con el tratamiento médico previo.

Otros factores que pueden predisponer a la crisis tireotóxica son: las infecciones, el retiro brusco de las drogas o del yodo, los tireocárdiacos, la insuficiencia hepática. Todos estos factores predisponentes deben ser bien controlados antes de someter al paciente a la tiroidectomía. Para su tratamiento ver complicaciones del hipertiroidismo.

f) *Insuficiencia de las paratiroides.*— Es poco frecuente. Se la puede ver sola o asociada a la insuficiencia tiroidea. Puede ser permanente o transitoria. Puede ser completa, mediana y frusta o latente habiendo entonces que buscarla para poderla despistar. Es una complicación grave cuando es permanente por las consecuencias que puede tener sobre el aparato ocular (catarata) y sobre el psiquismo. Dice Lahey (84) que se deben buscar las paratiroides en el tejido tiroideo quitado y si se encuentran reimplantarlas de inmediato.

Su frecuencia depende en gran parte de la pericia del internista, pues como he dicho puede quedar oculta y sólo revelable por la alcalosis (hiperventilación pulmonar) o por los signos de laboratorio (calcemia y fosfatemia). Según Wijnbladh (85) el signo más importante de insuficiencia paratiroidea es la calcemia y bastaría un descenso de un 10 % de la calcemia preoperatoria para ser indicativo de insuficiencia paratiroidea, cuyos síntomas clínicos pueden aparecer después de un corto o largo período que puede llegar hasta cuatro semanas. Otras veces puede quedar siempre latente y manifestarse solamente en ciertos períodos: menstruación, embarazo, lactancia, infecciones. De 555 bocios tóxicos operados, 21, según el autor mencionado, hicieron tetania manifiesta u oculta, en 7 de los cuales fue transitoria. De los datos aportados por este autor se saca en consecuencia que una insuficiencia paratiroidea puede producirse con calcemias que oscilan entre 9 y 9,5 mgs por ciento si la calcemia preoperatoria era alrededor de 11 mgs. Otras estadísticas dan una menor frecuencia, pero el estudio de los casos no ha sido tan exhaustivo como en la anterior (78, 81). La causa de esta insuficiencia es la extirpación de una o varias paratiroides, las tiroidectomías subtotales y totales; más raras en los hemitiroidectomías.

La sintomatología aparece, en general, entre el primero y sexto día, aunque como hemos visto, puede ser más tardía. En general podemos decir que cuanto más precoz es en su aparición

más posibilidades hay que sea permanente. Hay casos sin embargo que pueden curar después de varios años de su aparición. Algunos pretenden que los casos frustos curables, se deben a disminución de la irrigación de las paratiroides por el acto quirúrgico.

El tratamiento consiste en los casos medianos y frustos en la administración de calcio por vía oral o de vitamina D₂. Si aparecen espasmos tetánicos se administrará calcio intravenoso y altas dosis de vitamina D₂ (100.000 y más unidades diarias). Se debe buscar restablecer la calcemia para evitar la catarata. Esta puede aparecer rápidamente. También es una excelente terapéutica el dehidrotaquiesterol o AT¹⁰ por vía oral, a la dosis de 1 c.c. diario o más hasta restablecer la calcemia. El tratamiento de estos enfermos debe ser continuado y muy vigilado, no solamente para restablecer la calcemia sino para evitar la hipercalcemia y sus consecuencias. Nosotros agregamos extractos tiroideos en dosis variables, con buenos resultados.

g) *Exoftalmía maligna progresiva.*— Es una muy rara complicación de las tiroidectomías subtotales o totales. Nosotros hemos visto sólo un caso que se acompañó de insuficiencia tiroidea y tetania postoperatoria, habiendo mejorado la exoftalmía y el mixedema con la administración de extractos tiroideos. Esta paciente curó luego espontáneamente de la insuficiencia tiroidea y paratiroidea no habiéndose reagrado la exoftalmía. En otros casos es progresiva y puede llegar a la ceguera y pérdida del globo ocular. Para su tratamiento ver hipertiroidismos complicados.

h) *Mixedema localizado.*— También muy raro. Aparece en forma de placas únicas o múltiples, de color amarillento rosado, en las regiones pretibiales. Raramente la lesión infiltra toda la pierna. Se debe a una infiltración mucinosa de la piel. Es frecuente su asociación con la exoftalmia maligna (86) y como ésta, aparecer después de la tiroidectomía subtotal. Es poco corriente que se acompañe de insuficiencia tiroidea. En cambio se lo puede observar con signos de tireotoxicosis. No existe terapéutica efectiva. El tratamiento local con hialuronidasa parece tener éxito pero transitorio (87). En general desaparece después de varios años.

i) *Otras complicaciones.*— Las trataremos brevemente, pues son de orden quirúrgico, o bien del otolaringólogo o del internista.

Elas pueden ser inmediatas a la operación (dentro de las cuarenta y ocho horas). Hemorragias superficiales no graves en general, o bien profundas, a menudo graves que necesitan la reintervención inmediata. Embolias gaseosas, graves (raras). Enfisema mediastinal (raro) (grave). Disfagía dolorosa, muy frecuente, que desaparece en cuarenta y ocho a setenta y seis horas. Laringitis, traqueitis, complicaciones broncopulmonares. Lesiones de los nervios laríngeos uni o bilateral (grave), obstrucción traqueal (grave) por colapso de este órgano debido a una tráqueomalacia anterior o por compresión a causa de hemorragia profunda. Edema laríngeo que puede ser grave y necesitar la traqueotomía de urgencia. Tardías (después de las cuarenta y ocho horas). Parálisis de las cuerdas vocales, infecciones locales, cicatrices anormales, psicosis.

Terminado este capítulo debemos decir que las drogas anti-tiroideas, no sólo han disminuído las temibles crisis tireotóxicas, sino también el hipertiroidismo residual y recidivante, la insuficiencia tiroidea y paratiroidea así como las parálisis de las cuerdas vocales. Es indudable que en esta mejoría han intervenido también los progresos de la cirugía y la habilidad quirúrgica y el hecho no despreciable que se maneja un enfermo que ha sido llevado casi a las mismas condiciones que se encuentra un portador de un bocio no tóxico. En cambio, las drogas han hecho más frecuentes las hemorragias.

RESULTADOS DE LA CIRUGIA
EN EL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA
(Sólo están incluidos los pacientes que han podido ser controlados)

Total de operados	252
Difusos	163
Multinodulares	59
Nodular único	29
Sin bocio	1

Tipos de operaciones realizadas

Tiroidectomías subtotales	146
Hemitiroidectomía	17
Enucleaciones	22
Enúcleorresecciones	67

Complicaciones postoperatorias

Mortalidad antes de las drogas (todos en bocios tóxicos)	7
Mortalidad después de las drogas	0
Mortalidad por hemorragias	2
Mortalidad por neumopatía aguda	1
Mortalidad por crisis tireotóxica	4
Hipertiroidismo recidivante	11
En bocio difuso	9
En bocio nodular	2
Hipertiroidismo persistente (multinodulares)	2
Tiroidectomía subtotal	1
Enúcleorresección	1
Hipotiroidismo	16
En bocios difusos con hipertiroidismo	11
En bocios multinodulares con hipertiroidismo	4
En hipertiroidismo sin bocio	1
Definitivo	8
Transitorio	3
Se ignora	5
Crisis tireotóxicas	19
Graves y mortales	4
Curadas (una sola, tratamiento preoperatorio con drogas; el resto con yodo)	15
Insuficiencias paratiroidea (con mixedema seis)	15
Bocio difuso con hipertiroidismo (tiroidectomía subtotal)	13
Bocio multinodular con hipertiroidismo (tiroidec- tomía subtotal)	2
Definitivas	6
Transitorias	6
Se ignora	3
Exoftalmia maligna	2
En un caso se acompañó de tetania e insuficiencia tiroidea, que retrocedió espontáneamente con am- bas insuficiencias glandulares.	

Otras complicaciones

Hemorragias graves	4
Parálisis cuerdas vocales unilaterales	7

Tratamiento de las complicaciones del hipertiroidismo

1) *Insuficiencia cardíaca e hipertiroidismo. Corazón tireotóxico.*— El hipertiroidismo produce muy frecuentemente alteraciones funcionales cardiovasculares. Alteraciones del ritmo, taquicardia, extrasístoles, fibrilación auricular. Esta última es tanto más frecuente cuanto mayor es la edad de los pacientes. Debe saberse que puede ser provocada directamente por el hipertiroidismo y curar cuando cura esta afección o puede estar asociada con una enfermedad cardíaca orgánica.

Es posiblemente la causa más frecuente de la insuficiencia cardíaca, con corazón normal o con enfermedad cardíaca orgánica durante la tireotoxicosis.

Pero se discute aún si la tireotoxicosis es capaz de producir insuficiencia cardíaca en un corazón sano como lo sostienen Eggleston (88), Levine (89) y otros (90). En nuestro concepto si el hipertiroidismo no produce arritmia completa; la insuficiencia cardíaca es excepcional en un corazón orgánicamente sano, por las razones siguientes:

- a) No se observa en el hipertiroidismo infantil y juvenil.
- b) Es muy raro en el adulto joven y cuando existe no es difícil encontrar una enfermedad cardíaca anterior (reumática, coronariana, hipertensión, etc.).
- c) Es frecuente en el viejo.
- d) La angina de pecho no se observa en el hipertiroidismo a menos que exista una insuficiencia coronariana anterior, latente o manifiesta.

Varias eventualidades pueden observarse en la insuficiencia cardíaca con tireotoxicosis: la insuficiencia cardíaca y el hipertiroidismo son evidentes; la insuficiencia cardíaca enmascara una tireotoxicosis mediana o moderada, habiendo Lahey (91) resaltado la importancia de estos hechos denominando a estos pacientes "tireocárdicos"; aquí no raramente faltan los signos oculares y el bocio es pequeño, nodular, más frecuente en los viejos, siendo los mejores tests de diagnóstico el yodo radioactivo y la iodo-proteína del plasma; por último, el tratamiento clásico de la insuficiencia cardíaca no la mejora, en cambio la cura del hipertiroidismo la hace desaparecer.

¿Qué conducta a seguir en tales pacientes?

En primer lugar, tratamiento de la insuficiencia cardíaca con reposo, dieta, tonicardíacos, y diuréticos y, en segundo lugar, lo más importante, tratar el hipertiroidismo. El mejor tratamiento de este último son las drogas antitiroideas, el yodo o los dos medicamentos. Una vez conseguido el eutiroidismo y, por tanto, mejorada la insuficiencia cardíaca, tiroidectomía subtotal o total, pues en algunos casos es preferible provocar cierto grado de insuficiencia tiroidea con el fin de aliviar la dinámica cardíaca. Algunos autores prefieren el yodo radioactivo (92). Esta terapéutica tiene dos inconvenientes: posibilidad de crisis tirotóxica que puede agravar la insuficiencia cardíaca y lentitud de sus efectos. Sin embargo, ambos inconvenientes pueden ser atenuados administrando yodo o tapazol (72) una vez que el isótopo no pueda ser desplazado de la glándula (después de ocho días). Maloof y Chapman (92) dicen haber visto desaparecer con I^{131} , insuficiencias cardíacas y anginas de pecho que no habían mejorado con drogas y yodo simple. Una vez curado el hipertiroidismo y la insuficiencia cardíaca y si el paciente no sobrepasa los 70 años, se puede aconsejar quitar el bocio que muy a menudo es nodular.

Insuficiencias cardíacas tireotóxicas (sólo se incluyen los pacientes que pudieron ser controlados)	22
Operados previo tratamiento con yodo o drogas	14
Remisiones de la insuficiencia cardíaca y del hipertiroidismo (dos hicieron mixe- dema)	11
Muerte postoperatoria	2
Reaparición de la insuficiencia cardíaca e hipertiroidismo (a esta paciente se le hizo enucleación de un nódulo)	1
Tratadas con yodo radioactivo	2
Remisiones de la insuficiencia cardíaca y del hipertiroidismo	2
Tratadas con yodo o con drogas antitiroideas	6
Remisiones parciales (tratamiento insuficiente)	6

2) *Diabetes e hipertiroidismo.*—No es una asociación frecuente. Discretas o medianas glucosurias pueden verse en el hipertiroidismo, pero con glicemias y curvas glicémicas normales. La verdadera diabetes es rara. Ya puede preceder al hipertiroidismo o por el contrario, seguirlo. El hipertiroidismo puede permanecer ignorado, a veces años, en un diabético; el bocio no siempre es evidente. En otros casos es de aparición rápida y fácilmente diagnosticable. Esta combinación es más frecuente en la edad adulta y en el viejo, por ello es más corriente con bocio nodular. Pero en los jóvenes la combinación es más habitual con bocio difuso. Un alto porcentaje de diabetes familiar se encuentra en tales pacientes. La diabetes, en general, agrava al hipertiroidismo y lo hace más resistente a la medicación. A su vez, el hipertiroidismo agrava la diabetes, necesitando mayores dosis de insulina; no raramente puede ser la causa determinante de la acidosis y coma diabético. En casos excepcionales el hipertiroidismo puede ser causa de insulinoresistencia y el paciente necesitar 400 a 1.000 unidades diarias de insulina (93). Es posible que tal insulinoresistencia se deba a la insuficiencia hepática que puede producir el hipertiroidismo.

Podemos decir, en términos generales, que el tratamiento del hipertiroidismo combinado con diabetes no difiere de los casos sin diabetes, pero exige una rápida mejoría del hipertiroidismo. Tratamiento con drogas antitiroideas como preparativo para la intervención quirúrgica. Dosis diarias de 600 a 800 miligramos de propiltiouracilo son frecuentes; a veces son refractarios a las drogas (94). Las dosis de mantenimiento pueden también ser elevadas 300 y 400 miligramos.

Una vez conseguida la mejoría es mejor hacer el tratamiento quirúrgico. La terapia con yodo radioactivo es también buena, pero en dos casos nuestros no obedecieron tampoco a esta medicación (una con una dosis y otro con dos dosis).

La existencia de acidosis diabética e hipertiroidismo indica que se debe intensificar la terapia de las dos afecciones. Grandes dosis de yodo pueden ser útiles por vía oral o intravenosa.

Diabetes e hipertiroidismos (sólo se incluyen los pacientes que han podido ser controlados)	10
Operadas previo tratamiento yódico	5
Mejoría del hipertiroidismo y diabetes ..	2
Mejoría sólo del hipertiroidismo	2
Muerte postoperatoria	1
Tratados con yodo radioactivo	5
Cura del hipertiroidismo y mejoría de la diabetes	3
Sin mejoría (una con dos dosis)	2

3) *Embarazo y lactancia e hipertiroidismo.*— Poco frecuente. Varias evoluciones del hipertiroidismo pueden verse en el embarazo. Mejoría, agravación, o lo que es más frecuente su estacionamiento. Su diagnóstico puede presentar dificultades, sobre todo si el hipertiroidismo es de mediana intensidad, máxime porque el embarazo normal, sobre todo en el último trimestre, aumenta el metabolismo basal. La iodoproteína sanguínea puede llegar a valores tan elevados como 11 microgramos por ciento, desde las primeras semanas y continuar todo el embarazo (95, 96). El iodo radioactivo empleado como test puede ser captado por la tiroides fetal, sobre todo después del tercer mes y dar resultados erróneos así como también perjudicar la tiroides del feto (97).

El tratamiento de estas pacientes ofrece ciertas dificultades y el hipertiroidismo debe ser tratado porque si no en más del 50 % el embarazo termina en aborto o nacimientos prematuros (98). El tratamiento médico y quirúrgico ha mejorado notablemente este pronóstico, aunque las interrupciones del embarazo quedan más elevadas que en las mujeres normales. Bell (99) dice que estas pérdidas se elevan hasta en un 33 % de los pacientes tratados con drogas antitiroideas. Otros autores no las encuentran tan elevadas (100). Creemos que el mejor tratamiento de estos pacientes es la yodoterapia seguido de la cirugía, sobre todo en los primeros meses del embarazo. Si el hipertiroidismo es intenso y no puede ser dominado por el iodo, se recurrirá a las drogas antitiroideas, comenzando por altas dosis con el fin de dominar el cuadro hipertiroides y terminarlo con la intervención quirúrgica o si ésta no es posible, llegar rápidamente a las dosis de mantenimiento.

Las drogas son un peligro para el feto. Hemos visto que éstas atraviesan la placenta (26) y pueden producir la hiperplasia de la tiroides fetal con insuficiencia tiroidea (101). Se la ha observado hasta en hermanas gemelas (102). Algunos pretenden que el agregado de iodo a esta terapia evita la hiperplasia fetal pero desgraciadamente no es así (102). Algunos aconsejan suspender las drogas dos o tres meses antes del parto (100). Sin embargo debemos agregar que la hipertrofia tiroidea fetal es un hecho aislado y que la mayoría de los autores que han empleado las drogas durante el embarazo no han observado esta complicación. Por otra parte si aconteciera tal eventualidad, se administrarán extractos tiroideos al recién nacido durante un tiempo prudencial pues la hiperplasia tiroidea con hipotiroidismo provocada por las drogas es transitoria.

Otro hecho importante que no se debe olvidar es que al final del embarazo muchos síntomas y signos pueden sugerir un hipertiroidismo que no existe, y este error llevar al médico a aumentar las dosis de drogas, pudiendo ello provocar una insuficiencia tiroidea materna con los peligros posibles para la madre y el feto. Por esta causa algunos reducen en este momento las dosis de drogas y aconsejan administrar extractos tiroideos (103). La droga debe ser discontinuada después del parto pues pasa por la leche al lactante y puede provocar en él el bocio hiperplásico con hipotiroidismo. Si la terapia con drogas debe ser continuada en este período, la lactancia debe ser suprimida. El iodo radioactivo está formalmente contraindicado en el embarazo pues atraviesa la placenta y puede fijarse en la tiroides fetal (97).

En la lactancia, las drogas y el iodo radioactivo están también formalmente contraindicados pues ambos se eliminan por la leche (26, 104). Si ellos deben ser empleados hay que suspender la lactancia.

Embarazos e hipertiroidismo (sólo se incluyen los pacientes que pudieron ser controlados)	6
Iodoterapia	6
Remisiones con embarazo a término	3
Remisiones con aborto espontáneo	3

4) *Crisis hipertiroideas*.— Esta temible complicación era muy frecuente después de la tiroidectomía, antes del tratamiento con drogas antitiroideas. La yodoterapia ya había aportado un considerable progreso en este sentido. También se la puede observar con la roentgenterapia por los rayos X (55) y por los isótopos radioactivos (67, 68). También se la puede ver, como lo hemos dicho oportunamente, con dosis insuficientes de drogas antitiroideas. Se la ha señalado después de la supresión brusca de la terapia antitiroidea, ya sea de drogas (105) o del yodo (106). También otras causas pueden desencadenarla, parto, cesárea (100), infección, bronconeumonía, etc.

Las crisis hipertiroideas pueden ser de mediana intensidad o bien graves y ser causa de muerte. Lahey cree que la muerte en estos casos se debe a una insuficiencia hepática (107) y aconseja el uso de glucosa intravenosa para combatir el consumo exagerado de esta sustancia al nivel del hígado. El hígado es vulnerable a la anoxia y el hipertiroideo consume dos y tres veces más oxígeno que una persona normal. Bajo tales condiciones de anoxia hepática, el hipertiroidismo aumentaría y causaría la crisis. Por ello algunos aconsejan la oxigenoterapia. En las crisis hipertiroideas no sería raro encontrar hipoglicemia. Holman (108) dice que una a dos horas después de la tiroidectomía existe hiperglicemia por mayor movilización de los hidratos de carbono y que luego es seguida a las veinticuatro y treinta y seis horas por una abrupta caída del azúcar sanguíneo.

La mejor terapéutica es la prevención de las crisis, operando a los pacientes en eutiroidismo, ya que la intervención quirúrgica es la causa más frecuente. Si la crisis estalla y es grave se pondrá al paciente en completa calma y reposo; hidratación pues pierden muchos líquidos (transpiración, vómitos y diarreas); administrando 3 y 4 litros de suero glucosado y fisiológico por vía venosa si es necesario; tratar de descender la hiperpirexia que agrava la tireotoxicosis, con envolturas frías o enfriamiento con esponjas, aire fresco o mantenerlo en una cámara con refrigeración. No se debe usar el hielo aplicado contra el cuerpo. Se tomará la temperatura rectal cada media hora pues la pérdida del equilibrio térmico puede observarse. Oxigenoterapia para combatir la anoxia. Si aparece colapso, transfusiones de

sangre o plasma. La cortisona puede tener su indicación. Sedantes, sobre todo barbitúricos y codeína para calmar la inquietud del paciente. Digitalización en caso de fibrilación auricular. Como antitiroideo el yodo por boca si lo tolera, o por vía rectal o si no yoduro de sodio intravenoso al 10 %, 1 gr. cada dos o cuatro horas durante las primeras cuarenta y ocho horas, para luego reducir las dosis. También se ha aconsejado ACTH y cortisona a grandes dosis por sus efectos depresivos sobre la tiroides. Sin embargo si bien ello parece demostrado en tiroides normales no parece evidente en el hipertiroidismo (109).

Crisis tireotóxicas en el Instituto de Endocrinología	35
Postoperatorias (cuatro muertes)	19
Por yodo radioactivo (dos con insuficiencia car-	
	15
Por dosis insuficiente de propiltiouracilo	1

5) *Exoftalmía maligna*.—Es otra grave complicación del hipertiroidismo. Sin embargo en raros casos se la observa con un hipertiroidismo activo e intenso; más frecuente en el hipertiroidismo de mediana intensidad y aun ausencia de hipertiroidismo evidente. El bocio puede faltar. Cuando existe es difuso. Se la puede ver también con hipotiroidismo y más frecuentemente con mixedema localizado. Estas dos últimas compañías explica que se pueda agravar o aparecer después de la cura del hipertiroidismo ya sea por la tiroidectomía o bien por drogas o radioyodo (110). La cura de un hipertiroidismo es la causa más frecuente de la exoftalmía maligna y su aparición puede notarse al cabo de pocas semanas o bien de meses o años después de la tiroidectomía. Su evolución puede ser aguda y en pocas semanas llegar a ser completa o bien, la que es más frecuente, desarrollarse en meses y años, aumentando la proptosis 1 a 2 milímetros por mes. Puede retroceder espontáneamente en cualquier período de su evolución, lo que hace muy difícil apreciar los resultados de cualquier terapéutica, pudiendo no dejar secuelas si las lesiones de los tejidos periorbitarios no han llegado a ser definitivas. Otras veces continúa evolucionando a pesar de las terapéuticas instituidas, aun mismo meses y años después de la decompresión de la órbita (111).

Es más frecuente en el hombre (65 %) lo que contrasta con la mayor frecuencia del Basedow en la mujer. Predomina entre los 30 y 40 años, tal vez más después de los 40. Nosotros hemos tenido oportunidad de verla en una joven de 20 años, sin bocio y con discreto hipertiroidismo.

Consiste sobre todo en la proptosis progresiva de los globos oculares. Pero el retraso de los movimientos del párpado superior con respecto al globo ocular puede ser el primer signo, o bien la tumefacción de los párpados superiores. También los inferiores, pero en general más tardíamente. Edema conjuntival, quemosis, que puede llegar a ser enorme y la conjuntiva caer como un saco por delante de dos mejillas. Parálisis del recto superior o de otros músculos oculares extrínsecos. Ulceraciones corneanas, inflamación, oftalmítis y panofalmita con pérdida del ojo pueden ser las consecuencias. Neurítis óptica, ceguera. En lo que respecta a su patogenia podemos decir que el tejido retrobulbar está aumentado: edema en cantidad variable, aumento de tejido adiposo, infiltración celular y por último tejido fibroso. El hecho que muy a menudo no se pueda drenar con setones el enorme edema conjuntival indica que éste no es igual al edema acuoso corriente. Varios autores se han ocupado de este tema y han encontrado aumento del ácido hialurónico y otros polisacáridos como en el mixedema localizado pretibial, con el cual la exoftalmía maligna tiene mucha relación. Los músculos extrínsecos están aumentados varias veces su volumen, con edema, infiltración linfocitaria y grasa y, finalmente, fibrosis.

En cuanto a su etiología, la tesis aceptada es la que sostiene que se debe a un aumento de la hormona tireotrópica hipofisaria. Si bien esta hipótesis parece confirmada en los animales, está discutida en el hombre. En efecto, aunque en la mayoría de los casos se ha encontrado un aumento de esta hormona, en otros no ha sido observado (112). Otros autores pretenden que no es la hormona tireotrópica la causa de la exoftalmía sino otra hormona oftalmotrópica (113, 128). Pero todos están de acuerdo que es una hormona hipofisaria. La mejor demostración del origen neurohipofisario de esta complicación maligna del hipertiroidismo en el hombre ha sido dada por Schneider y Garner (114). Se trataba de una paciente diabética de 65 años de edad que ha-

bía sufrido una tiroidectomía subtotal veinte años antes habiendo quedado sin hipertiroidismo durante este período; dieciséis años después apareció un mixedema localizado pretibial y luego exoftalmía que creció rápidamente en cuatro meses, con neuritis óptica bilateral. Una decompresión orbitaria bilateral dio poco o ningún resultado. La enferma llegó a la ceguera. Se practicó una craneotomía y se observó un tallo hipofisario muy hipertrofiado que fue seccionado, lo que produjo una rápida mejoría de la exoftalmía en dos semanas.

En lo que respecta al tratamiento de la exoftalmía maligna múltiples terapéuticas han sido usadas con poco o ningún resultado. Los extractos tiroideos están lejos de ser efectivos, sin embargo desde que los hechos demuestran que el hipotiroidismo puede agravar la afección es prudente administrarlos como preventivos en aquellos casos donde se sospeche que la exoftalmía puede aparecer. También algunos autores aconsejan la iodoterapia con el fin de inhibir la hormona tireotrópica. Los únicos inhibidores evidentes del lóbulo anterior de la hipófisis son los estrógenos, sin embargo no han demostrado tener valor en esta complicación. Cortisona y ACTH han sido empleados con poco o ningún resultado. También la cortisona intraocular con iguales perspectivas. La radioterapia hipofisaria y retroocular con resultados variables. Es que la exoftalmía maligna tiene una evolución espontánea tan poco predecible que puede hacer creer que se trata de un éxito terapéutico cuando en realidad se trata de una mejoría espontánea. Se ha ensayado hialuronidasa con éxito en el mixedema localizado pretibial y como esta complicación parece tener la misma patogenia y posiblemente la misma etiología que la exoftalmía maligna es posible que tenga también éxito en esta última. Nuzum (115) ha aplicado con éxito notable en la exoftalmía experimental de los animales, hialuronidasa retroocular y no sólo desaparece la exoftalmía sino que se produce enoftalmía. Aunque esta acción es transitoria, dada la ausencia de reacciones tóxicas, dice que se podría ensayar en el hombre, a falta de una terapéutica mejor. Recientemente ha sido practicada la hipofisectomía (127). No creo que sea justificable esta intervención en muchos casos de exoftalmía maligna.

Los pacientes con exoftalmía maligna deben hacer reposo físico y mental, sedantes, dormir con la cabeza elevada para evitar el aumento del edema palpebral y retroocular durante el sueño. Régimen hipoclorurado. En los casos severos la córnea debe ser protegida contra la sequedad. En los casos recientes es posible que tenga acción la radioterapia retroocular. En los casos graves, debe recurrirse a operaciones especiales que son del dominio del oculista.

Exoftalmias malignas en el Instituto de Endocrinología	5
Postoperatorios (uno de los cuales mejoró espontáneamente y la otra se ignora evolución)	2
Con hipertiroidismo discreto y sin bocio. No hubo mejoría a pesar de las terapéuticas empleadas (yodo, propiltiouracilo, radioterapia retroocular, cortisona retroocular)	3

*Tratamiento del hipertiroidismo
según la edad de los pacientes*

1) *Adultos.*— Aquí se pueden emplear todas las terapéuticas médica, quirúrgica o por radiaciones que hemos estudiado. Pero no podemos dar reglas absolutas. Cada paciente debe ser estudiado globalmente comprendiendo en ello a su enfermedad actual y complicaciones, y sus posibilidades ulteriores, la edad, los antecedentes personales, somáticos y psíquicos, los antecedentes familiares, sus relaciones con el medio exterior, etc. Una personalidad psicopática requiere no raramente un tratamiento especial y tal vez el yodo radioactivo sea la mejor terapéutica de su hipertiroidismo. Debemos también contemplar los antecedentes ambientales y económicos; no tiene a menudo las mismas indicaciones terapéuticas un obrero que un comerciante o un jubilado. En una palabra, se debe estudiar en el paciente no sólo su afección actual sino también su personalidad global y sus relaciones con el medio para que la terapéutica aconsejada sea la más adecuada y por ende la más efectiva.

2) *Hipertiroidismo infantil.*— Felizmente es poco frecuente. Puede verse antes de los 10 años pero con mayor frecuencia en-

tre 10 y 14 años. Se acompaña siempre de bocio difuso hiperplásico a menudo pequeño o mediano. La existencia de un bocio nodular a estas edades debe hacer sospechar la posibilidad del cáncer. Requiere cuidados especiales pues evoluciona en un organismo que está en pleno crecimiento y desarrollo el cual puede ser afectado no solamente por la enfermedad actual si no por terapéuticas intempestivas de la tireotoxicosis, o las consecuencias de las mismas. Por lo demás es más frecuente su curación que en el adulto sin necesidad de la tiroidectomía quirúrgica o radioactiva. Creemos que la expectativa es la mejor conducta, pero reduciendo la afección a un estado de eutiroidismo, con la terapia médica yodada o con drogas antitiroideas. Esta expectativa tiene un inconveniente que no deja de ser de valor: es la duración del tratamiento que puede interferir la educación y vida social del paciente. Sólo en casos donde un control estricto no pueda ser establecido, es que aconsejamos la tiroidectomía subtotal. Mortalidad, persistencia, recidivas, mixedema e insuficiencia paratiroidea, parálisis de cuerdas vocales, serían más frecuentes que en el adulto (Gargill). La cantidad de tejido tiroideo a quitar ha sido objeto de discusión. Algunos prefieren hacerla pequeña para evitar el mixedema, otros la prefieren amplia para evitar la recidiva. El hipotiroidismo infantil tiene consecuencias más graves que las producidas por el hipertiroidismo, pues retrasa el desarrollo físico y mental de los pacientes. También la insuficiencia paratiroidea y las parálisis de las cuerdas vocales tienen consecuencias mucho más serias que en el adulto. El niño operado debe ser controlado mucho tiempo para despistar la aparición de la insuficiencia tiroidea.

El tratamiento con iodo radioactivo está contraindicado, aunque algunos autores lo han empleado con excelentes resultados por lo menos inmediato (Gargill). Otros han propuesto el tratamiento con dosis tracers de I^{131} (50 a 100 microcuries) (73) que se repiten según su efectividad. Hemos señalado (67) que estas dosis pueden tener efectos terapéuticos aunque transitorias. Estos efectos terapéuticos serían más evidentes en el niño. Sin embargo no se puede asegurar que estén exentos de peligros y además pueden lesionar las epífisis de las vértebras cervicales.

En consecuencia en los casos discretos y medianos de hipertiroidismo infantil, yodoterapia, sobre todo cuanto más joven es el niño. Una niña de 3 años tratada más de un año por nosotros con esta terapéutica curó de su hipertiroidismo. Actualmente tiene 6 años y está libre de síntomas. Si no se consigue dominar el cuadro clínico se recurrirá a las drogas antitiroideas que es una excelente terapéutica y se mantendrá tanto como sea necesario, vigilando sus reacciones tóxicas y evitando el hipotiroidismo. En los casos graves, cuyo control no puede ser continuado, tiroidectomía subtotal.

Hipertiroidismos por debajo de 15 años de edad (sólo se incluyen los pacientes que pudieron ser controlados) (todos con bocio difuso)	9
Tratados con yodo	4
Remisión completa (niña de 2 ½ años tratada durante un año; actualmente tiene 6 sin hipertiroidismo)	1
Remisiones parciales	3
Tratados con drogas antitiroideas	3
Gran remisión	3
Tratamiento quirúrgico	2
Curación	2

3) *Hipertiroidismo de la edad propecta.*— Es un hipertiroidismo poco evidente y no raramente oculto, pero hay que buscarlo. Se le ha llamado hipertiroidismo apático por la falta a menudo de nerviosidad aparente. También faltan con frecuencia los síntomas oculares. Son más habituales la astenia, los signos cardiovasculares, manos húmedas y calientes, el adelgazamiento y no raramente complicaciones óseas (osteoporosis que se agrega a la propia de la edad). No raramente una insuficiencia cardíaca enmascara el hipertiroidismo a estas edades. El bocio difuso es excepcional siendo lo más frecuente el bocio nodular y no raramente, pequeño. La yodoterapia y las drogas antitiroideas son excelentes terapéuticas a estas edades. También el yodo radiactivo. La cirugía debe ser reservada para los casos de fracasos de curación y en pacientes menores de 70 años.

Hipertiroidismos en viejos (sólo se incluyen los pacientes que han sido controlados)	12
Tiroidectomía subtotal (previo tratamiento con lugol)	2
Remisión	2
Tratamiento con yodo	1
Sin remisión	1
Propiltiouracilo y lugol	1
Remisión	1
Iodo radioactivo	8
Remisión	8

II.— TRATAMIENTO DEL BOCIO NO TOXICO

Dijimos, al iniciar este estudio, que el bocio sin hipertiroidismo puede ser endémico y esporádico.

Bocio endémico

El bocio endémico está muy extendido en la superficie de la tierra. También existe en nuestro país, como lo ha demostrado la Comisión del Ministerio de Salud Pública para el Estudio y Profilaxis del Bocio (116). En efecto, esta Comisión ha descubierto una epidemia bociosa en los departamentos de Rivera, Artigas y Salto, predominante en los dos primeros nombrados.

Se admite que la causa del bocio endémico es una insuficiencia yódica absoluta o relativa en los alimentos y el agua. Absoluta cuando el yodo está muy disminuído en ellos; relativa cuando, sin estar por debajo de lo normal, está dentro de los límites bajos normales, pero existirían factores especiales que impedirían la absorción del yodo en cantidad suficiente o la captación del mismo por la glándula tiroides. Entre estos factores se incluye un exceso de calcio, fluor, bromo y arsénico o la ingestión de ciertos alimentos como coles, nabo blanco, nabiza, zanahoria, etc., de ciertas drogas como sulfas y penicilina (esta última no demostrada). Es posible también que existan otros factores por ahora no bien conocidos como puede ser la falla constitucional de la glándula para metabolizar el yodo (117), el

aumento del requerimiento de la hormona tiroidea en determinados períodos de la vida (pubertad, embarazo, menopausia) en infecciones e intoxicaciones, en la disminución de la temperatura, en ciertos estados nutricionales, etc., que hacen fallar una glándula hasta entonces suficiente, con un aporte de iodo dentro de límites normales bajos.

El tratamiento del bocio endémico es profiláctico y curativo.

Tratamiento profiláctico

Se debe a Marine y Kimball quienes la iniciaron en Akron en 1916 (118). Desde entonces el se ha extendido en forma universal. En Suiza se viene luchando hace treinta años contra el bocio endémico con sal de cocina yodada (Vollsaltz) que contiene 5 mgs. de yoduro de potasio por kilogramo de sal. Es preferible administrar el iodo en la sal de cocina y no darle en forma de pastillas o caramelos por razones obvias. Con la sal yodada expandida en forma obligatoria todos los habitantes de una zona endémica ingieren iodo, mientras que en forma de pastillas sólo un número limitado lo ingerían. El agregado de iodo al agua de beber ha sido abandonado por ser antieconómico. Por lo tanto el procedimiento más práctico y más barato es el agregado de yoduro de potasio a la sal de cocina. Se estudia en el momento actual si es más conveniente el yodato de potasio que el yoduro. Sin embargo parece que el yodato es más difícil de conservar y más tóxico.

Teniendo en cuenta que la cantidad necesaria de iodo para evitar el bocio es alrededor de 50 gammas diarias y que normalmente un individuo ingiere 10 grs. de sal por día, basta una parte de iodo por cien mil de sal para ingerir unos 100 microgramos de iodo diariamente.

El efecto de este tratamiento profiláctico ha sido sorprendente. Así en Suiza en 1870, el 72 % de los reclutas padecían de bocio; en 1924, el 40 % y en 1951 sólo el 1 %. Disminuyó notablemente el número de cretinos y sordomudos. El peso de la tiroides de los recién nacidos ha disminuído aunque aún es mayor que lo normal. Por ello algunos autores aconsejan agre-

gar más iodo a las mujeres durante el embarazo o aumentar el tenor de iodo en la sal de cocina (119) para evitar la discreta hipertrofia tiroidea del recién nacido que aún no ha podido corregir la sal yodurada corrientemente utilizada.

La frecuencia del cáncer tiroideo en las zonas endémicas no parece haber disminuído con la profilaxis lo que tendería a demostrar que el cáncer no tiene relación evidente con el bocio por insuficiencia yódica. En efecto, un estudio hecho por Thalmann (126), en Suiza, sobre 14.258 necropsias efectuadas entre 1910 y 1950 no demuestra una disminución del porcentaje de los tumores malignos.

Una de las objeciones que se ha hecho a la terapéutica yodada sistemática en el bocio endémico no tóxico y también en el esporádico es la posibilidad que tendría de provocar hipertiroidismo, es decir que el bocio se transformaría de no funcionando en funcionando. Es lo que se conoce en la vieja literatura con el nombre de iodo Basedow (Yod-Basedow). Esta fue una de las causas por las cuales se abandonó la terapéutica yodada aconsejada por Coindet en 1820 (10). Esta oposición tal vez fue el resultado lógico del abuso del iodo y tuvo opositores nada menos que de la talla de Teodoro Kocher. Marine (120) dice que los primeros diez años que siguieron en Akron a la prevención del bocio se observó un aumento del hipertiroidismo, para luego descender ampliamente. El autor atribuye esta disminución a que no solamente disminuyeron los bocios por las intervenciones quirúrgicas sino también que los bocios disminuyeron por el tratamiento preventivo. El hipertiroidismo se observó en pacientes con bocio nodular de larga duración y en edades entre 45 y 55 años. El bocio difuso con hipertiroidismo tiene baja incidencia en las zonas endémicas. Los médicos de la ciudad de Mendoza (República Argentina), región de gran endemia bociosa, prefieren dar extractos tiroideos a los bocios nodulares y no iodo, porque dicen notar con frecuencia la aparición de síntomas tóxicos (122). Webster y Chesney (121) han observado hipertiroidismo a veces mortal en conejos con bocio provocado por coles a los cuales les administraban iodo. Por qué algunos seres humanos portadores de bocio nodular y animales con bocio hacen hipertiroidismo por la administración de iodo, no es conocido. Dice

Marine (120) que tal vez la nueva hormona tiroidea recientemente descubierta, puede dar la explicación de tales hechos. Pero la experiencia es hoy muy amplia en muchos miles de pacientes y no se ha podido demostrar que a las dosis profilácticas señaladas más arriba, el iodo tenga efectos tóxicos. Es posible que el uso indiscriminado del iodo y en dosis exageradas, pueda producir la toxicidad del bocio. En la experiencia de Marine, en Akron, se empleaba distintos medicamentos yodados y dosis no bien controladas.

Tratamiento curativo

El tratamiento curativo es igual para el bocio endémico como para el esporádico, por lo tanto los trataremos en conjunto. Este tratamiento difiere según el tipo anatómico de bocio, la edad de los pacientes, la presencia de síntomas de insuficiencia tiroidea, el tamaño del bocio y su localización, si existen síntomas de compresión y degeneración y constituyen un trastorno de la estética del paciente.

Bocios hiperplásicos difusos

Si se trata de un bocio hiperplásico difuso con eutiroidismo o con síntomas de hipotiroidismo, el mejor tratamiento consiste en la administración de extractos tiroideos. Este tratamiento hace desaparecer en pocas semanas este tipo de bocio y corrige, si existen, los síntomas y signos de insuficiencia tiroidea capaces de ser corregidos por esta terapéutica, pues si se trata de niños con insuficiencia tiroidea de larga duración, el bocio puede desaparecer lo mismo que muchos otros síntomas, pero pueden quedar incorregibles trastornos del desarrollo físico y mental. Cuanto más precoz sea el tratamiento mayor posibilidad existe de restaurar un desarrollo somático y psíquico que se acerque a los límites normales. Si el bocio no se reduce o desaparece al cabo de cuatro o cinco semanas con este tratamiento, no se trata de un bocio hiperplásico sino de un bocio coloide o nodular. El bocio hiperplásico difuso sin hipertiroidismo se caracteriza por su consistencia blanda, difícil de limitar a la palpación; es más visible que palpable a menos que la palpación sea muy suave.

El tratamiento con extractos tiroideos debe durar mucho tiempo, años, pues si se abandona, el bocio rápidamente reaparece. Nosotros hemos tratado pacientes con este tipo de bocio por espacio de quince años y más sin conseguir la cura de la hipertrofia tiroidea, pues en cuanto abandonaban el tratamiento la hipertrofia se reproducía. Las dosis de extractos tiroideos oscilan entre 0,05 a 0,20 ctgr. diarios. También puede ser efectivo en estos pacientes la medicación yodada o la asociación de extractos tiroideos y iodo.

Bocios coloides difusos

Estos bocios son más resistentes que los anteriores al tratamiento tiroideo o yodado. Este tratamiento lo empleamos muchas veces para hacer el diagnóstico diferencial entre bocio difuso hiperplásico no tóxico y bocio coloide. Si se reduce o desaparece en cuatro o cinco semanas se trataba de bocio hiperplásico, si no se reduce se trata de bocio coloide. Por lo demás el bocio coloide difuso tiene una consistencia mucho más firme que el hiperplásico difuso. Nosotros creemos que un tratamiento prolongado de meses o años con extractos tiroideos puede reducir o hacer desaparecer un bocio coloide. Si el bocio coloide difuso es grande y es difícil que lo sea pues a menudo es un error de diagnóstico y la operación demuestra que se trata de grandes quistes coloides, la cirugía puede estar indicada, porque haya síntomas de compresión estética, dejando grandes muñones para evitar la aparición del hipotiroidismo.

Si se trata de un quiste coloide puede hacerse el mismo tratamiento médico, es decir iodo o extractos tiroideos o ambos. El tratamiento quirúrgico está indicado por las mismas razones más arriba expuestas.

Bocios nodulares

a) *Uninodulares.*— Debemos hacer a este respecto una aclaración de concepto. Muy a menudo se emplea este término para designar una tumoración localizada de la glándula, cuando no se aprecia otro nódulo a la palpación. Otros clínicos, en lugar de

emplear el término de bocio nodular, hablan de adenoma o bocio adenomatoso. Este último sin embargo es un término que sugiere neoformación, es decir tumor verdadero, benigno o maligno.

En nuestro concepto se debe emplear en la clínica la primera denominación, es decir de bocio nodular único, pues es el más frecuente, en cambio los adenomas son sumamente raros. Estos últimos no parecen originarse en procesos de excitación y de involución del tejido tiroideo como parece serlo para el bocio, sino más bien sobre restos embrionarios de la glándula. Pueden conducir a formas rebeldes de hipertiroidismo y tienen una alta incidencia de malignidad. Es único y rodeado de una cápsula que lo limita. En cambio el bocio nodular único, muy a menudo no es único al examen de la pieza quitada por cirugía o al examen microscópico comprobándose múltiples y pequeños nódulos que no eran apreciables a la palpación; en una palabra, son bocios multinodulares. Estos bocios están sometidos a las reglas que conciernen al desarrollo, actividad y evolución de todos los bocios; pueden crecer y ejercer compresiones, pueden degenerar o ser el sitio de hemorragias, puede transformarse en hiperfuncionante (generalmente el tejido hiperfuncionante no es el del nódulo sino el tejido perinodular); raramente desaparece espontáneamente. En cambio el adenoma no parece estar sometido a ninguna influencia ni aun a los mecanismos fisiológicos normales. Desgraciadamente la clínica no puede establecer la mayoría de las veces, diferencias entre el bocio nodular único (que en realidad microscópicamente es multinodular) y el adenoma. Por lo tanto, la mejor conducta es la quirúrgica.

b) *Multinodulares.*—También la mejor conducta es la quirúrgica por distintas razones: pueden transformarse en tóxicos, pueden provocar compresiones, pueden, más raramente, transformarse en cáncer. Un bocio nodular puede ser hiperfuncionante y sin embargo no haber hipertiroidismo clínico debido a la atrofia del tejido tiroideo normal. En los bocios multinodulares uno solo puede ser hiperfuncionante y los otros estar en reposo. También ha podido observarse la transformación neoplásica de uno solo de los nódulos. Después de la intervención quirúrgica puede hacerse o no el tratamiento con extractos tiroideos o con iodo.

c) *Bocios intratorácicos*.— Son siempre bocios nodulares. El mejor tratamiento es la cirugía. Se pueden hacer extractos tiroideos con o sin iodo.

De las consideraciones terapéuticas hechas sobre los bocios no tóxicos, se desprende que los extractos tiroideos se pueden emplear en cualquier bocio sin hipertiroidismo. En efecto, puede ser una terapéutica excelente y curativa. Hemos insistido en ella cuando se trata de un bocio hiperplásico difuso, máxime cuando se acompaña de hipotiroidismo. Pero también hemos podido comprobar su eficacia en los bocios coloides y nodulares. Este tratamiento usado a fines del siglo pasado y principios del actual fue abandonado sin causa justificada. Bruns, en el año 1894 (123), había observado los cambios histológicos que el tratamiento con extractos tiroideos producía en los bocios hiperplásicos de los perros. Rienhoff, en 1940, confirmó los mismos hechos en los bocios humanos tratados con tiroides. Bruns decía que la medicación era sólo efectiva en el bocio hiperplásico y que su efecto era mucho más evidente en los bocios de niños y adolescentes. Es obvio que el autor había observado bien, pues el bocio que más responde es el difuso. Si es hiperplásico con eutiroidismo o con hipotiroidismo desaparece en pocas semanas; si es coloide perdura meses pero puede llegar a desaparecer. El bocio nodular en cambio es más difícil que desaparezca lo que es fácil de comprender si se recuerda que el nódulo indica mayor evolución del bocio. Recientemente Greer y Astwood (123) han hecho un estudio metódico de esta terapéutica en los bocios no tóxicos cualquiera sea el tipo anatómico y comparan sus resultados con aquellos obtenidos con el iodo. Concluyen que la terapéutica con extractos tiroideos es superior pudiendo hacer desaparecer un porcentaje no despreciable de bocios nodulares. Según los autores mencionados en el bocio habría un exceso de producción de hormona tireotrófica hasta que la glándula tiroidea llega a producir la cantidad suficiente de hormona tiroidea requerida por los tejidos. En ese momento la producción de hormona tireotrófica deja de ser exagerada pues es frenada por una cantidad de tiroxina suficiente. En una palabra el exceso de hormona tireotrófica tiene por fin hacer producir mayor can-

tividad de tiroxina a una glándula bociosa; el día que lo consigue el bocio se detiene y la hormona tireotrófica es frenada en su producción exagerada. Los extractos tiroideos frenarían la producción de hormona tireotrófica y además pondrían casi en reposo la función tiroidea, bociosa, de donde la posibilidad de curación del bocio. Sea o no exacta esta hipótesis, el hecho cierto es que es más fácil que cure un bocio nodular tratado con extractos tiroideos que con iodo.

Edad.— Si se trata de bocios difusos no tóxicos, el tratamiento con tiroides es el indicado cualquiera sea la edad de los pacientes, tanto más cuanto más joven es la persona afectada.

Si se trata de un bocio nodular único, la mejor conducta es la quirúrgica, cualquiera sea la edad, excepto en los viejos. Esta conducta está indicada porque a menudo la clínica está imposibilitada de saber si se trata de un verdadero bocio nodular o de un adenoma y en estos últimos existe un alto porcentaje de malignidad. La cirugía está tanto más indicada en estos bocios cuanto más joven es el paciente, pues a estas edades los bocios son generalmente difusos, en cambio en el viejo son nodulares. Por último, debemos resaltar que todo bocio nodular en un niño por debajo de los 14 años debe sugerir la idea del cáncer, tanto más cuanto menor sea la edad del niño.

Pemberton y Black (124) encontraron en 53 niños por debajo de los 15 años operados por bocio nodular, 18 cancerosos. Duffy y Fritzgeral (125) relatan 28 casos en jóvenes de 4 a 18 años. De éstos sólo 1 provenía de zona endémica. Varios de ellos no presentaban ninguna deformación de la glándula al examen clínico y sí ganglios en el cuello, que eran metástasis de un cáncer de la tiroides que siempre fue encontrado quirúrgicamente. En otras existía un bocio nodular con o sin ganglios en el cuello. Histológicamente 15 eran adenocarcinomas papilíferos, 8 adenocarcinomas alveolares y foliculares, 4 carcinomas sólidos y 1 no clasificado. Nosotros hemos observado 2 casos, uno de 9 años y otro de 12 años, con bocios nodulares únicos, uno con ganglios en la región carotídea y otro sin ellos, que eran adenocarcinomas papilíferos.

BOCIOS NO TOXICOS
TRATADOS EN EL INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA

(Sólo están incluidos los pacientes que han podido ser controlados)

Tratados con extractos tiroideos	46
Difusos (posiblemente coloides)	30
Reducción de grado variable (meses de tratamiento)	24
Reducción total (meses de tratamiento)	1
Sin modificar	5
Multinodulares	4
Reducción apreciable (meses de tratamiento)	3
Sin reducción	1
Con insuficiencia tiroidea	12
Difusos (posiblemente hiperplásicos)	7
Desaparición del bocio y cura hipotiroidismo	6
Sin modificar el bocio y cura hipotiroidismo	1
Multinodulares	3
Reducción apreciable y cura hipotiroidismo	3
Nodular único	2
Reducción apreciable y cura hipotiroidismo	2
Tratados con yodo	18
Difusos	8
Reducción total (varios meses de tratamiento)	1
Sin reducción (varios meses de tratamiento)	7
Multinodulares	3
Reducción parcial (varios meses de tratamiento)	3
Nodular único	7
Reducción parcial (varios meses de tratamiento)	3
Sin reducción (varios meses de tratamiento)	4

Tratamiento quirúrgico	110
Bocios difusos simples (coloides)	13
Multinodulares simples	45
Recidivas	2
Nodulares únicos	49
Recidivas	1
Bocios con hipotiroidismo	3
Difuso hiperplásico	1
Mutinodular	2

Complicaciones postoperatorias

Hipotiroidismos (ya tenían insuficiencia tiroidea antes de la operación)	3
Insuficiencias paratiroides (los tres eran bocios multinodulares con tiroidectomía subtotal)	3
Transitoria	3

RESUMEN

I.—TRATAMIENTO DEL BOCIO TOXICO

A) Aún no se ha llegado al desiderátum en la terapéutica de esta afección, dadas las dificultades del conocimiento etiológico de la misma, debido en gran parte a que la tiroidea no es un órgano aislado en la economía sino que forma parte de un vasto sistema integrado por el nervioso central y vegetativo, las glándulas endocrinas y los órganos de acción, que dirige y regula las oxidaciones orgánicas. El tratamiento actual del hipertiroidismo se dirige a disminuir o frenar la hiperfunción tiroidea, posiblemente el aspecto más importante de la afección pero no la causa fundamental de la misma.

Este tratamiento puede hacerse por medio de sustancias que frenan o disminuyen la producción de hormona tiroidea, o bien por tiroidectomía quirúrgica o radioactiva. Las sustancias más importantes que se emplean para frenar la glándula tiroidea son el yodo y las drogas antitiroideas o bociógenas. Los otros medicamentos sólo tienen acción sintomática y poca o ninguna acción antitiroidea.

1) El yodo es una buena terapéutica, pero la mayor parte de las veces no es capaz de controlar los hipertiroidismos gra-

ves y aun medianos. Su acción es más evidente en aquellos pacientes con hipertiroidismos de grado medio y frustrado, de corta duración y que no han recibido medicación anterior. Es más eficaz en el bocio difuso. En la actualidad es poco empleado como única terapéutica y si asociado a las drogas antitiroideas y en el pre y postoperatorio del hipertiroidismo. Puede tener indicaciones especiales: niños de corta edad, embarazo, hipertiroidismo sin bocio, pacientes que no toleran las drogas antitiroideas y en las crisis tiorotóxicas.

Su acción terapéutica es rápida, dentro de las dos primeras semanas pero también es la más breve en sus efectos. Raramente cura. La interrupción de la medicación hace que el enfermo recupere su sintomatología tan rápidamente como había sido su mejoría. Es más, durante su administración pueden producirse "escapes" o "agravaciones" de la afección.

La acción favorable del yodo se debe al bloqueo de la hormona tiroidea. Este bloqueo podría efectuarse en la producción de la hormona por las células tiroideas o bien en la liberación de ella por el coloide. Es posible que este bloqueo sea la consecuencia de la disminución o inactivación de la hormona tireotrópica del lóbulo anterior de la hipófisis, retardando así las reacciones enzimáticas que conducen a la producción de la hormona o a su liberación del coloide. La glándula tiroidea hiperplásica involuciona reteniendo coloide, disminuyendo en general su tamaño y vascularización. En el Instituto de Endocrinología pudieron ser seguidos 173 pacientes, tratados con yodo y yodotiroxina de los cuales tuvieron mejorías parciales de grado variable 148; en 12 la mejoría fue completa; en 4 no hubo efecto apreciable y en 6 se produjo agravación de la sintomatología.

2) Las drogas antitiroideas constituyen una excelente medicación preoperatoria y aun curativa del hipertiroidismo. Han disminuído notablemente la mortalidad y las complicaciones postoperatorias, si se exceptúan las hemorragias. Las drogas más empleadas son el metil y propiltiouracilo y el metilmazole o "tapazol".

El inconveniente de esta medicación es su toxicidad, pero ésta ha sido grandemente reducida con las drogas empleadas actualmente. No se ha observado el cáncer en el hombre aunque

ha sido obtenido en los animales. Su acción es lenta. El bocio puede aumentar de volumen y hacerse más vascular. Cuando estas drogas producen remisiones prolongadas, el bocio difuso puede desaparecer.

Su indicación principal es en el preoperatorio del hipertiroidismo a cualquier edad, tanto en los bocios difusos como nodulares. También su uso está aconsejado como única terapéutica: en el hipertiroidismo infantil y juvenil, donde pueden tener efectos curativos; en el residual o recurrente postoperatorio; en los viejos; en el complicado con insuficiencia cardíaca o diabetes; en el hipertiroidismo sin bocio.

Como contraindicaciones se señalan el embarazo y la lactancia; sin embargo el primero no es una contraindicación absoluta.

El yodo puede agregarse a la droga durante la administración de ésta o bien cuando la droga ha sido suprimida para la intervención quirúrgica o cuando ha tenido efecto curativo. No debe efectuarse la tiroidectomía sin haber suspendido las drogas antitiroideas dos o tres semanas antes. Tampoco deben ser administradas después de la cirugía a menos que persista o recidive el hipertiroidismo.

En los últimos años se ha recomendado el empleo del yodo tiouracilo (itrumil) que tendría la ventaja de producir una menor hiperplasia de la glándula.

El perclorato de K tiene también acción antitiroidea y ha sido recomendado en el tratamiento del hipertiroidismo.

El mecanismo de acción de todas estas sustancias consiste en la inhibición de producción de la hormona tiroidea. Esta inhibición se efectúa sobre los procesos enzimáticos que conducen a la formación de dicha hormona.

En el Instituto de Endocrinología se han podido seguir 95 pacientes con hipertiroidismo (bocios difusos y nodulares) las drogas empleadas fueron el tiouracilo, propiltiouracilo, tapazoi y feniltiouracilo, ya solas o asociadas, con yodo y perclorato de K. En 85 de ellos se observaron remisiones francas; en 8 remisiones prolongadas (curas?), en 2 poca mejoría.

3) Tratamiento por radiaciones. Puede hacerse con rayos X o con yodo radioactivo. Este tiene muchas ventajas sobre la roentgenterapia; es más económico; no produce lesiones de los

tejidos vecinos pues la irradiación se hace en el interior de las células tiroideas lo que permite emplear dosis de radiación mucho mayores y que serían peligrosas con los rayos X. Es por estas razones que el yodo radioactivo tiende cada vez más a reemplazar el tratamiento roentgenológico.

El yodo radioactivo al fijarse en las células tiroideas produce la destrucción de las mismas por intermedio de sus radiaciones beta. La mejoría clínica y metabólica es muy lenta. Raramente antes del mes. Su efecto óptimo recién puede ser juzgado al cabo de cuatro a seis meses. Cura el 60 al 70 % de los bocios difusos con una sola dosis; el 70 a 85 % con dos dosis y hasta el 95 % con más dosis. Los bocios nodulares son en general más resistentes y no raramente persiste el bocio después de la cura del hipertiroidismo.

Las complicaciones principales de esta terapéutica son las crisis tireotóxicas y la insuficiencia tiroidea. Aún no se ha observado el cáncer en el hombre.

Está indicada esta medicación: en los bocios difusos con hipertiroidismo por encima de los 45 años; en los hipertiroidismos recidivantes; en la insuficiencia cardíaca tireotóxica; en los hipertiroidismos sin bocio por encima de los 45 años y en aquellos con exoftalmía severa. Sus principales contraindicaciones son el hipertiroidismo infantil y juvenil, embarazo y lactancia.

Los resultados obtenidos en el Instituto de Endocrinología con la roentgenterapia han sido los siguientes: se trataron 16 pacientes (13 con bocio difuso y 3 con bocio nodular) de los cuales 12 mejoraron; una de ellas a pesar de hacer un mixedema postroentgenterapia, recuperó el hipertiroidismo tres meses después; 2 se agravaron (crisis tireotóxicas) y 2 no tuvieron ningún beneficio.

Los resultados con yodo radioactivo fueron: de los 54 enfermos que pudieron ser controlados (42 con bocio difuso, 9 con bocios nodulares y 3 sin bocio), curaron con una o dos dosis, 48; no curaron 3 y continúan en observación otros 3. En lo que respecta al bocio, desapareció en 31; se redujo sin desaparecer en 15; persistió sin modificar en 5. Como complicaciones se observaron: 15 crisis de tireotoxicosis (moderadas en su mayor parte), 2 de ellas con insuficiencia cardíaca; insuficiencia tiroidea en 7, 3 de ellos transitorios; en 1 caso aumentó una insuficiencia paratiroidea latente; también se observó una ictericia hepatocítica.

4) Tratamiento quirúrgico. Junto con el yodo radioactivo constituyen los tratamientos más efectivos de la tireotoxicosis. La operación de elección depende del tipo de bocio, del grado de hipertiroidismo, de la edad, complicaciones del hipertiroidismo, etc.

Deben ser operados: el bocio nodular único o múltiple; el gran bocio difuso hiperplásico; el bocio difuso hiperplásico entre los 18 y 45 años de edad; el bocio intratorácico.

No deben ser operados o debe mantenerse una conducta de expectativa con otros tratamientos: los hipertiroidismos infantiles y juveniles; el hipertiroidismo del viejo, sobre todo si se acompaña de insuficiencia cardíaca; el hipertiroidismo recidivante postoperatorio; el hipertiroidismo con exoftalmía maligna; los hipertiroidismos sin bocio.

El tratamiento médico preoperatorio es indispensable, con drogas y con yodo. Se debe conseguir en lo posible el estado eutiroideo antes de la intervención. No se debe someter a la tiroidectomía ningún enfermo que continúa disminuyendo de peso, que tenga astenia, signo de Plummer y diarreas. Tampoco debe ser operada una paciente en los días que preceden a la menstruación.

La terapéutica yodada pre y postoperatorias no debe ser olvidada. Las complicaciones de la tiroidectomía han disminuido con el tratamiento preoperatorio por las drogas, en particular las crisis tireotóxicas.

En el Instituto de Endocrinología fueron operados hasta el año 1953 inclusive, 252 pacientes con hipertiroidismo: 163 con bocio difuso, 59 con bocios multinodulares, 29 con bocio nodular único y 1 sin bocio. Se produjeron 7 muertes, todas antes del tratamiento preoperatorio con drogas (2 por hemorragias, 1 por neumopatía aguda y 4 por crisis tireotóxicas). Recidivaron 11 casos y persistió el hipertiroidismo en 2. Se observaron 16 insuficiencias tiroideas, definitiva en 8, transitoria en 3 y en los restantes se ignora; 19 crisis tireotóxicas, 4 mortales y 15 curadas (18 de estas crisis fueron observadas antes de la introducción de las drogas antitiroideas); 15 insuficiencias paratiroideas de grado variable, definitivas en 6, transitorias o se ignora en las restantes; exoftalmía maligna en 2 casos, uno de los cuales retrocedió espontáneamente; 7 parálisis unilaterales de cuerdas vocales y 4 hemorragias graves.

B) *Tratamiento de las complicaciones del hipertiroidismo.*

1) De la insuficiencia cardíaca. El mejor tratamiento consiste en drogas antitiroideas con o sin yodo. Una vez mejorado el hipertiroidismo y si la edad lo permite, tiroidectomía subtotal o total. El yodo radioactivo es también una buena medicación si se puede controlar la crisis hipertiroidea que puede provocar y la lentitud de su acción terapéutica.

2) De la diabetes. Exige una rápida mejoría del hipertiroidismo porque agrava la diabetes y puede desencadenar la acidosis. El mejor tratamiento son las drogas antitiroideas, requiriéndose altas dosis diarias muy a menudo (600 a 800 mgs.). Una vez conseguida la mejoría del hipertiroidismo es conveniente hacer la tiroidectomía. Otro tratamiento que puede ser eficaz es el radioyodo, aunque no raramente requiere varias dosis.

3) Embarazo y lactancia. En la lactancia las drogas están contraindicadas. En el embarazo en cambio no existe una contraindicación absoluta. Las drogas y tiroidectomía puede ser el tratamiento de elección en ciertos casos. El tratamiento con radiaciones está contraindicado en ambas eventualidades.

4) Crisis tiorotóxicas. Las formas graves requieren una vigilancia extrema, medicación sintomática enérgica y sustancias antitiroideas bajo forma de altas dosis de yodo o de drogas antitiroideas.

5) Exoftalmía maligna. No existe una terapéutica eficaz de esta grave complicación.

C) *Tratamiento del hipertiroidismo según la edad.*— En el niño debe ser una terapéutica de expectativa con yodo o con drogas antitiroideas. Sólo los casos que no pueden ser controlados serán sometidos al tratamiento quirúrgico.

En el viejo la terapéutica más eficaz son las drogas con o sin yodo; también es excelente el yodo radioactivo.

II.—TRATAMIENTO DEL BOCIO NO TOXICO

A) *Del bocio endémico.*— En el Uruguay existe una endemia bociosa en los departamentos de Rivera, Artigas y Salto. El tratamiento es profiláctico y curativo.

1) Profiláctico. El mejor tratamiento es administrar sal de cocina yodada.

2) Curativo. No difiere de aquel del bocio esporádico.

B) *Bocio esporádico*.—El tratamiento difiere con el tipo anatómico del bocio, tamaño y localización, edad de los pacientes, presencia de síntomas de insuficiencia tiroidea, de degeneración, compresión, etc.

Los extractos tiroideos constituyen una excelente terapéutica no solamente para los bocios hiperplásicos con eutiroidismo o hipotiroidismo, sino también para los bocios coloides y nodulares. El yodo puede también tener su indicación, pero es menos efectivo que el anterior. Además se le acusa de producir hipertiroidismo en bocios no funcionantes.

La tiroidectomía tiene también sus indicaciones, sobre todo en los bocios nodulares, tanto más aconsejada cuando el bocio es uninodular. En el niño un bocio nodular único debe siempre ser operado por la posibilidad que se trate de un cáncer.

Bocios no tóxicos tratados en el Instituto de Endocrinología (sólo se incluyen los pacientes que pudieron ser controlados): tratados con extractos tiroideos, 46; en 7 el bocio desapareció y en 32 se comprobó una reducción apreciable. De los 18 tratados con yodo, en 1 la reducción fue completa y en 6 fue parcial. En 110 se practicaron distintos tipos de intervenciones quirúrgicas: 13 eran bocios difusos coloides, 47 multinodulares, 49 nodulares únicos y 1 difuso hiperplásico.

BIBLIOGRAFIA

1. COLLIP, J. B. and ANDERSON, E. M.—Production of serum inhibitory to thyrotropic hormone. "Lancet", 1: 76; 1934.
2. WERNER, S. C.—Antibody nature of refractoriness to injection of hypophyseal extracts containing thyrotropic hormone. "Proc. Soc. Exp. Biol & Med.", 34: 392; 1936.
3. THOMPSON, W. O.; THOMPSON, P. K. and TAYLOR, S. G.—Further observations on thyrotropic activity of anterior pituitary. "West J. Surg.", 48: 633; 1940.
4. DRILL, V. A.—Interrelations between thyroid function and Vitamin metabolism. "Physiol. Rev.", 23: 355; 1943.

5. LORAGAS, G. and DRUMMOND, J. C.—Vitamina A and the thyroid. "Biochem. J.", 32: 964; 1938.
6. FASOLD, H. and PETERS, H.—Über der antagonismus zwischen thyroxin and vitamina A. "Ztschr. ges. exper. Méd.", 92: 57; 1933.
7. MONEY, W. L.; FAGER, J.; LUCAS, V. and RAWSON, R. W.—The effects of vitamina A and Reichstein's compound L on the thyroid, adrenal and limphoid systems of the rat. "Endocrinology", 51: 87; 1952.
8. SIMKINS, S.—Use of massive doses of vitamina A in the treatment of hyperthyroidism. "J. Clin. endocrinol.", 7: 574; 1947.
9. WETZEL, U.—"Medizinische Klinikm", 4: 156; 1954.
10. COINDET, C.—Decouverte d'un nouveau rcmède contre le goître. "Ann. de Chim. et Phys.", Paris, 15: 49; 1820.
11. PLUMMER, H. S.—Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. "J. A. M. A.", 80: 1955; 1923.
- 1^o PLUMMER, H. S. and BOOTHBY, W. M.—The value of iodine in exophthalmic goiter. "J. Iowa M. Soc.", 14: 66; 1924.
13. MEANS, J. H.; THOMPSON, W. O. and THOMPSON, P. K.—On the nature of the iodine reaction in exophthalmic goiter; with particular référence to the effect of iodine in the course of the disease. "Tr. A. Am. Physicians", 43: 146; 1928.
14. LERMAN, J. and MEANS, J. H.—Iodine in exophthalmic goiter. A comparison of the effect of ethyl iodid and potassium with that of Lugol's solution. "Am. J. M. Sc.", 181: 745; 1931.
15. MEANS, J. H.—"The thyroid and its diseases". J. B. Lippincott Company. Philadelphia. Montreal-London, 1937.
16. GROSS, J. and PITT-RIVERS, R.—Physiological activity of 3: 5: 3-tri-iodo thyronine. "Lancet", 1: 593; 1952.
17. DE ROBERTIS, E. and NOWINSKI, W. W. The proteolytic activity of normal and pathological human thyroid tissue. "J. Clin. endocrinol." 6: 235; 1946.
18. ALBERT, A. and RAWSON, R. W.—The thyrotrophic hormone. Its inactivation by elemental iodine and its reactivation by thyouracil and other goiter producing compound. "Am. Soc. of Clin. Investigation". Atlantic City, 1946.
19. WOLFF, J. and CHAIKOFF, I. L.—Plasma inorganic iodine as a homeostatic regulation of thyroid function. "J. Biol. Chem.", 174: 555; 1948.
- BELL; citado por Mc GAVACK, T. H.—The thyroid nodule. Origin, evolution and disposition. "Am. J. M. Sc.", 230: 15-29; 1955 (July).
- ASTWOOD, E. B.—Teaching Clinic. Endocrine Conference. New England Center Hosp. Boston. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 469; 1953.
- 2^o GUTMAN, A. B.; SLOAN, W. L.; GUTMAN, E. B. and PALMER, W. W.—Role of diiodothyrosine in hyperthyroidism. A comparison of the therapeutic effect of diiodothyrosine with anorganic iodine. "J. A. M. A.", 101: 256; 1933.

23. CERVIÑO, J. M. y CASTIGLIONI TRIANON, C. A.—La diiodotirosina en el tratamiento del hipertiroidismo. "Arch. Urug. Med.", 4: 594; 1934.
24. STANLEY, M. M. and ASTWOOD, E. B.—Determination of the relation activities of antithyroid compound in man using radioactive iodine. "Endocrinology", 41: 66; 1947.
25. STANLEY, M. M. and ASTWOOD, E. B.—1-methyl-2-mercaptoimidazole: and antithyroid compound highly active in man. "Endocrinology", 44: 588; 1949.
26. CERVIÑO, J. M. y PROTO, A.—Tratamiento del hipertiroidismo con tiouracilo. "Arch. Urug. Med.", 28: 456; 1946.
CERVIÑO, J. M. y SARALEGUI, J. P.—Agranulocitosis por tiouracilo. "Arch. Urug. Med.", 28: 456; 1946.
28. SCHNEEBERG, N. G.—Loss of sense of taste due methylthiouracil therapy. "J. A. M. A.", 149: 1091; 1952.
29. EISEN, M. J.—Fulminant Hepatitis during treatment with propylthiouracil. "New England J. Med.", 249: 814; 1953.
30. WILBURNE, M. and HILL, B.—Hair loss and pigmentation due to thiouracil derivatives. "J. A. M. A.", 147: 379; 1951.
31. DALGLEISH, P. G.—"Revista Clin. Española", 51: 138; 1953 (octubre). Referatas.
32. CROKE, A. R.; SPRING, C. and BERRY, J. W.—Agranulocitosis occurring during Methimazole therapy. "J. A. M. A.", 148: 45; 1952.
33. SPECHT, N. W. and BOEHME, E. J.—Death due to agranulocytosis induce by methimazole therapy. "J. A. M. A.", 149: 1010; 1952.
34. BARTEL, E. E.—Clinical experience with a new antithyroid drug: 2-carbethoxythio 1-methylglyoxaline. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1305; 1953.
35. RUSSEL, F. T.; GARROD, O.; HANNO, M. G. W. and JADRES, IC.—Antithyroid activity and toxicity of Mercapzole and Neo-mercapzole. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 1230; 1954.
36. MORRIS, H. P.; DALTON, A. J. and GREEN, C. D.—Malignant Thyroid tumors occurring in the mouse after prolonger hormonal imbalance during the ingestion of thiouracil. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1281; 1951.
37. SELLERS, E. A.; JEAN, M. H. and LEE, R. B.—Effect of iodine and thyroid on the production of tumors on the thyroid and pituitary by propilthiouracil. "Endocrinology", 52: 188; 1953.
38. ZIMMERMAN, L. M.; SHUBIK, P.; BASERGA, R.; RITCHIE, A. C. and JACQUES, L.—Experimental production of thyroid tumors by alternating hyperplasia and involution. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 1367; 1954.
39. Mc GAVAC, T. H.—The thyroid nodulo. Origen, evolution and disposition. "Am. J. M. Sc.", 230: 15; 1955.

40. CHAPMAN, E. M.—“Tratado de endocrinología clínica”. J. C. Mussio Fournier, T. II: 565; 1950. Ed. Kraft Ltda., Buenos Aires.
41. CERVIÑO, J. M. y PROTO, A.—Tratamiento del hipertiroidismo con tiouracilo. “Arch. Urug. Med.”, 29: 40; 1946.
42. Mc GAVAC, T. H.—The use of antithyroid drug in hyperthyroidism. “Med. Clin. North America”, 1952 (May), pag. 603.
43. Mc CULLAGH, E. P. and CASSIDY, C. E.—Propylthiouracil -4-6 years follow-up of selected patients with Graves disease. “J. Clin. Endocrinology”, 13: 1507; 1953.
44. SOLOMON, D. H.; BECK, J. C. and ASTWOOD, E. B.—Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drug. “J. A. M. A.”, 152: 201; 1953.
45. IVERSEN, K.—Late results from continuous treatment of thyrotoxicosis with methylthiouracil. “J. Clin. Endocrinol.”, 11: 298; 1958.
46. KELLY, T. R. and BLISS, T. L.—Thyroid crisis sub-sequent to withdrawal of propylthiouracil. “Ann. Int. Med.”, 40: 1223; 1953.
47. BARTEL, C. E.—Hyperthyroidism. An evaluation of treatment with antithyroid drug followed by sub-total thyroidectomy. “Ann. Int. Med.”, 37: 1123; 1952.
48. BARRETT, H. W.; GOODMAN, I. and DITTMER, K.—The synthesis of 5-halogeno-2-thiouracil and 6-methyl-5-halogeno-2-thiouracil derivatives. “J. Am. Chem. Soc.”, 70: 1753; 1948.
49. ALBERT, A.; RAWSON, R. W.; MERRILL, P.; RIDDELL, C. B. and LENNOX, B.—The inactivation of thyrotropic hormone by elementary iodine; reactivation by goitrogens and other agents. “Tr. Am. A. Study Goiter”, pp. 131-144; 1942-1946.
50. CATZ, B.; PETIT, D. W. and STARR, P.—Therapeutic studies in hyperthyroidism: sodium 5-iodo-2-thiouracil. “J. Clin. Endocrinol.”, 11: 978; 1951.
51. BARKER, M. H.; LINBER, H. A. and WALD, M. H.—Further experience with thiocyanates. “J. A. M. A.”, 117: 1581; 1941.
52. WYNGAARDEN, J. B.; WRIGHT, B. M. and WAYS, P.—The effect of certain anions upon the accumulation and retention of iodine by the thyroid gland. “Endocrinology”, 50: 537; 1952.
53. STANBURY, J. B. and WYNGAARDEN, J. B.—Effect of perchlorate on the human thyroid gland. “Metabolism”, 1: 533; 1952.
54. GODLEY, Ann. F. and STANBURY, J. B.—Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. “J. Clin. Endocrinol.”, 14: 70; 1954.
55. MUSSIO FOURNIER, J. C. y LOUBEJAC, A.—Coma Basedowien. “Rev. Neurol.”, Paris, 1933, pag. 871.
56. PFAHLER, G. E.—Roentgen ray treatment of hyperthyroidism. “Radiology”, 34: 43; 1940.

57. SOLEY, M. H. and STONE, R. S.—Roentgen ray treatment of hyperthyroidism. "Arch. Int. Med.", 70: 1002; 1942.
58. BJORNBOE, M.—Reexamination of 79 X-Ray treated exophthalmic goiter patients eight and eighteen years after their discharge. "Acta Med. Scandinav.", 117: 1; 1944.
59. NIELSEN, H.—"Forelesninger over Klinisk Endocrinologi". Copenhagen, Ejnar Munsgaard, Vol. 2, 1941.
60. RASMUSSEN, H.—Roentgen-jod-behandling ved Basedow (tyrotoksikose). "Nord. Med.", 37: 367; 1948.
61. WAHLBERG, J.—Thiouracil treatment and its indications. "Acta Med. Scandinav.", 132: 431; 1949.
62. BOE, J. and GABRIELSEN, Z.—Antithyroid drugs plus roentgenirradiation in treatment of hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 939; 1954.
63. LUKENS, R. M.—Complications following irradiation of the thyroid gland. "Ann. Otol. Rhin. & Laring.", 57: 633; 1948.
64. ROSE, E. and WOLFERTH, C. C.—An acute mediastinic cardiac reaction following irradiation in hyperthyroidism. "J. A. M. A.", 116: 264; 1941.
65. WERNER, S. C.; SPOONER, M. and HAMILTON, H.—Further evidence that Grave's disease is hyperthyroidism and not hyperpituitarism. Effects of triiodothyronine and sodium iodine. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 768; 1954 (Abstracts).
66. BORAK, J.—The treatment of hyperthyroidism by roentgen irradiation of the pituitary gland. "Radiology", 24: 535; 1935.
67. CERVIÑO, J. M.; MORATO MANARO, J.; MAGGILOLO, J. y ZALDUA de DELFINO, E.—Aplicaciones diagnósticas y terapéuticas del yodo radioactivo en las afecciones tiroideas. "An. Fac. Med. Montevideo", 40: 65; 1955.
68. NELSON, R. B.; CAVENAGH, S. B. and BERNSTEIN, A.—A case of fatal thyroid crisis, occurring after radioactive iodine therapy. "Illinois M. J.", 101: 265; 1952.
69. CHAPMAN, E. M.; MALOOF, F.; MAISTERRENA, J. and MARTIN, J. M.—Ten year's experience with radioactive iodine. "J. Clin. Endocrinology", 14: 45; 1954.
70. NELSON, T. S.; RAIMAN, R. J. and CLARK, D. E.—Radioactive iodine in hyperthyroidism. "M. Clin. North America", 1954 (marzo), pag. 555.
71. THIGE, W. J.—Temporary hypothyroidism following radioactive iodine treatment for thyrotoxicosis. "J. Clin. Endocrinol.", 12: 1220; 1952.
72. HAMILTON, H. B. and WERNER, S. C.—The effects of sodium iodine, 6-propyl-thiouracil and 1-methyl-2-mercaptoimidazole during radioiodine therapy of hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 12: 1083; 1952.
73. WERNER, S. C.; HAMILSON, H. and NEMETH, M. R.—Therapeutic effects from repeated diagnostic dosis of I¹³¹ in adult and juvenil hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 12: 1349; 1952.

74. LINDSAY, S.; DAILEY, M. E. and JONES, M. D.—Histologic effects of various types of ionizing radiation on normal and hiperplastic human thyroid gland. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 1179; 1954.
75. DAILEY, M. E.; LINSAY, L. and MILLER, E. R.—Histologic lesions in the thyroid gland of patients receiving radioiodine for hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1513; 1953.
76. BARTELS, E. C.—Appraisal of the goitrogens. Result of treatment with thiouracil, propylthiouracil and related antithyroid drugs. "J. Clin. Endocrinol.", 8: 766; 1948.
77. PEMBERTON, J. de J.; HAYNES, S. F. and KEATING, F. R.—The current treatment of hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 9: 1232; 1949.
78. CATTELL, R. B.—Surgical treatment of hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 9: 999; 1949.
79. GARGILL, S. L. and LESSES, M. F.—Diseases of the thyroid gland. "Oxford University Press.", 1955.
80. BERLIN, D. N. and GARGILL, S. L.—Factor influencing persistent and recurrent hyperthyroidism. "New England J. Med.", 222: 254; 1940.
81. CRILE, G. (Jr.).—"Practical aspect of thyroid disease". W. S. Saunders Co. Phyladelphia and London, 1949, pág. 149.
82. SGILAGY, D. E.; BARRET, J. L.; LONGABAUGH, E. R. and PREUSS, L. E.—A radioiodine tracer study of the fate of human thyroid auto-transplants. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1347; 1953.
83. LUCHETTI, S. E.—La exéresis tiroidea. "Prensa Méd. Argent.", 39: 3128; 1952.
84. LAHEY, T. H.—Surgery of the thyroid gland. "New England J. Med.", 236: 46; 1947.
85. WIJNBLADH, H.—Postoperative tetany. "Acta Endocrinol.", 10: 1; 1952 (May).
86. CURTIS, A. C.; CAWLEY, E. P. and JOHNWICK, E. B.—Association of progressive exophthalmos and localized myxedema. "Arch. Dermat. and Syph.", 60: 318; 1949.
87. MILLS, E. S. and FORSEY, R. R.—Localized myxedema associated with exophthalmos. "Tr. A. Am. Physicians", 62: 225; 1949.
88. EGGLESTON, C.—The medical treatment of thyrocardiac. "Am. J. M. Sc.", 187: 737; 1934.
89. LIKOFF, W. B. and LEVINE, S. A.—Thyrotoxicosis as the sole cause of heart failure. "Am. J. M. Sc.", 206: 425; 1943.
90. GRISWOLD, D. and KEATING, J. H.—Cardiac disfunction in hyperthyroidism: study of 810 cases. "Am. Heart J.", 38: 813; 1949.
91. LAHEY, F. H. and HAMILTON, B. E.—Thyrocardiacs: their diagnostic difficulties; their surgical treatment. "Surg. Gynec. & Obst.", 39: 10; 1924 (14 July).

92. MALOOF, F. and CHAPMAN, E. M.—Responses to radioactive iodine therapy in hyperthyroidism, with special reference to cardiac problem. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1296; 1951.
93. LEVINE, R.—Diabetes, hyperthyroidism and insuline resistance. "Metabolism", 2: 375; 1953 (July).
94. BOWEN, B. D. and LENZNER, A. R.—The use of propylthiouracil in hyperthyroidism and diabetes. "New England J. Med.". 254: 629; 1951.
95. HEINEMANN, M.; JOHNSON, C. S. and MAND, E. B.—Serum precipitable iodine concentrations during pregnancy. "J. Clin. Invest.", 27: 91; 1948.
96. PETER, J. P.; MAN, E. B. and HEINEMANN, M. P.—Pregnancy and the thyroid gland. "Yale J. Biol. & Med.", 20: 449; 1948.
97. CHAPMAN, E. M.; CORNER, G. W. (Jr.); ROBINSON, D. and EVANS, R. D.—The collection of radioactive iodine by the human fetal thyroid. "J. Clin. Endocrinol.", 8: 717; 1948.
98. GARNER-HILL, H.—Pregnancy complicating simple goiter and Grave's diseases. "Lancet", 1: 120; 1929.
99. BELL, G. O.—Hyperthyroidism, pregnancy and thiouracil drug. "J. A. M. A.", 144: 1243; 1950.
100. PIPER, J. and ROSEN, J.—Treatment of hyperthyroidism during pregnancy. "J. A. M. A.", 154: 1140; 1954 (Abstracts).
101. PEARLMAN, L. N.—Goiter in premature infant. "J. A. M. A.", 1016; 1954 (Abstracts).
102. SAYE, E. B.; WATT, C. H.; FOUSHEE, J. C. and PALMER, J. I.—Congenital thyroid hiperplasia in twin. "J. A. M. A.", 149: 1399; 1952.
103. ASTWOOD, E. B.—The use of antithyroid drug during pregnancy. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1045; 1951.
104. NURNBERGER, C. E. and LIPSCOMB, A.—Transmission of Radio-iodine (I^{131}) to infants through human maternal milk. "J. A. M. A.", 1398; 1952.
105. KELLY, T. R. and BLISS, T. L.—Thyroid crisis subsequent to with drawal propylthiouracil. "Ann. Int. Med.", 40: 1223; 1953.
106. Mc ARTHUR, J. W.; MEANS, J. H.; RAWSON, R. W. and COPE, O. Thyrotoxic crisis. "J. A. M. A.", 134: 868; 1947.
107. LAHEY, F. H.—Reduction of mortality in hyperthyroidism. "New England J. Med.", 213: 475; 1935.
108. HOLMAN, E. F.—Hypoglicemia in exophthalmic goiter. "Johns Hopkins Hosp. Bull.", 34: 69; 1923.
109. FREDRICKSON, D. S.; FORSHAM, P. H. and THORN, G. W.—The effect o massive cortisone therapy on measurements of thyroid function. "J. Clin. Endocrinol.", 12: 541; 1952.
110. ENGEL, F. L.—Un unusual case of malignant exophthalmos and post-operative hypothyroidism complicating Grave's disease. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1132; 1953.

111. McCULLAGH, E. P.—Comments on the exophthalmos of the Grave's Disease. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 818; 1953.
112. PURVES, H. D. and GRIESBACH, W. E.—Thyrotropic hormone in thyrotoxicosis malignant exophthalmos and myxedema. "Brit. J. Exper. Path.", 30: 23; 1949.
113. DOBYNS, B. M. and STEELMAN, S. L.—The thyroid stimulating hormone of the anterior pituitary as distinct from the exophthalmos producing substance. "Endocrinology", 52: 705; 1953.
114. SCHNEIDER, M. D. and GARNER, W. J.—Correction of malignant exophthalmos by transection of the pituitary stalk after unsuccessful orbital decompression. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 830; 1954 (Abstract of Papers).
115. NUZUM (Jr.), J. W.—Effect of hialuronidasa on experimental exophthalmos. "J. A. M. A.", 152: 1377; 1953.
116. BAUZA, J.; CERVIÑO, J. M. y SALVERAGLIO, F.—Epidemiología del bocio endémico en el Uruguay. "Día Médico Uruguayo", 22: 454; 1955 (Abril).
117. STANBURY, J. B. and HEDGE, A. N.—A study of a family of goitrous cretins. "J. Clin. Endocrinol.", 10: 471; 1950.
118. MARINE, D. and KIMBELL.—The prevention of simple goiter in man. "Arch. Int. Med.", 25: 661; 1920.
119. RODRIGUEZ MORENO, F. F.—Modificaciones de la tiroides en la profilaxis del bocio endémico por la sal yodada. "Rev. Clin. Españ.", 50: 270; 1933 (31 agosto).
120. MARINE, D.—Endemic goiter: a problem in preventive medicine. "Ann. Int. Med.", 41: 875; 1954.
121. WEBSTER, B. and CHESNEY, A. M.—Endemic goiter in rabbits. III: Effects of administration of iodine. "Bull. Johns Hopkins Hosp.", 43: 291; 1928.
122. PERINETTI.—Comunicación personal.
123. GREER, M. A. and ASTWOOD, E. B.—The treatment of simple goiter with thyroid. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1312; 1953.
124. PEMBERTON, J. de J. and BLACK, N. M.—Goiter in children. "Surgery", 16: 756; 1944.
125. DUFFY, B. J. (Jr.) and FITZGERALD, P. J.—Cancer of the thyroid in children. "J. Clin. Endocrinol.", 10: 1296; 1950.
126. THALMANN, A.—Incidence of malignant goiter at the Pathological Institute of Bern, Switzerland, between 1910 and 1950, and its relationship to iodine prophylaxis of endemic goiter. "J. A. M. A.", 155: 1526; 1954 (Abstracts).
127. ALBEAUX-FERNET, M.; GUIOT, J.; BRAUN, S. and ROMANI, J. D.—Results of surgical hypophysectomy in a case of malignant edematous exophthalmus. "J. Clin. End. & Met.", 15: 1239; 1955.

128. DOBYNS, B. M. and WILSON, L. A.—An exophthalmos producing substance in serum of patients suffering from progressive exophthalmos. "J. Clin. End. & Met.", 14: 1393; 1954.
129. PIAGGIO BLANCO, R. A. y MOSERA, R.—El aminotiazol en el tratamiento del hipertiroidismo. "Día Méd. Uruguayo", XVII: 540; 1949 (octubre).
130. PIAGGIO BLANCO, R. A. y MOSERA, R.—Ventajas del uso del tiouracilo en el tratamiento del hipertiroidismo. "Día Méd. Uruguayo", XIV: 841; 1947 (octubre).