

ORIGINALES

MECANISMO DE ACCIÓN ANTITIROIDEA
DE LA DIMETIL-5,5-DITIO-2,4-HIDANTOINA

J. PALMA ALONSO.

Comandante Médico. Servicio de Medicina Interna.

F. BONILLA MIR.

Comandante Médico. Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital de Aviación de Sevilla.

A partir de 1949, en que fué introducida en terapéutica por HAZARD, CHEYMAL, CHABRIER y SMARZEWSKA¹ la Dimetilditiohidantoína (DDH), ha sido utilizada como un eficaz antiepileptico, sobre todo en los ataques de gran mal.

Al lado de su efecto anticonvulsivante empezó a dibujarse pronto una clara acción antitiroidea, observada ya en el mismo año de su introducción por BAUDOIN y TELLIER².

A partir de 1953, la escuela de MARAÑÓN empieza a ocuparse de este aspecto de la droga, y fruto de esta atención son una serie de publicaciones^{3, 4, 5, 6, 7, 8 y 8 bis}, todas ellas concordantes en admitir la producción de un síndrome mixedematoso como consecuencia de su empleo.

En vista de ello, MARAÑÓN propuso su empleo en el hipotiroidismo y comunicó con FLÓREZ TASCÓN⁹ y¹⁰ unos casos de brillante resultado. También la han usado con éxito favorable RUIZ REY¹¹, POZUELO¹² y SÁNCHEZ RUIZ y GONZÁLEZ RODRÍGUEZ¹³.

Aun admitida esta eficacia terapéutica, el mecanismo de la misma es desconocido, manifestándose dos tendencias para explicarlo. Para MARTÍNEZ DÍAZ⁴, la DDH actuaría sobre el bloque hipotálamo - hipofisario, fundándose para pensar así en el buen efecto que produce sobre los síntomas de estirpe nerviosa del hipertiroidismo, y en que los casos de mixedema producidos por ella aparecen más fácilmente en sujetos con constitución displásica - hipofisaria, exponente de una menor resistencia del sistema diencéfalo-hipofisario.

ZUZEK NOVAK¹⁴ opina que el efecto fundamental del medicamento debe ejercerse sobre el propio tiroides, y alega en favor de esta hipótesis que las características del mixedema a que da lugar son las propias de los mixedemas primitivamente tiroideos, tales como infiltración mixedematosas intensa, colesterinemia sólo moderadamente elevada, metabolismo basal bastante bajo y disminución poco marcada de los 17-cetosteroides urinarios. Asimismo, ha encontrado en dos tiroides extirpados en enfer-

mos que habían estado sometidos a tratamiento con la DDH los caracteres histológicos de las glándulas influídas por los tiouracílicos, los cuales ya sabemos que el punto central de actuación es el tiroides. Experimentalmente, FLORIDO¹⁵ ha conseguido provocar bocio en cobayas sometidos a la acción de la droga, y CHEYMAL, DELSOL y PAZIN¹⁶ también lo han logrado en ratas, encontrando que en éstas el aspecto tanto del tiroides como de la hipófisis era semejante al de los animales tratados con tiouracílicos.

* * *

Nos ha parecido interesante tratar de aclarar ese mecanismo de acción, y para ello hemos estudiado el efecto que la DDH produce sobre la curva de fijación intratiroidea de yodo radioactivo en sujetos normales.

No vamos a entrar en la descripción del metabolismo intratiroideo del yodo, por ser sobradamente conocido y habernos ocupado recientemente de él¹⁷, y solamente recordaremos que consta de cuatro fases: captación del yodo, síntesis hormonal, almacenamiento y secreción de la hormona.

La administración de una pequeñísima cantidad de yodo radioactivo I^{131} , que sufre en el organismo las mismas vicisitudes que el I ordinario, nos permite seguir "grosso modo" su comportamiento a nivel del tiroides sin tener que atentar a la integridad anatómica ni funcional de la glándula, y de ese modo obtener información, tanto de la rapidez de captación del I por la misma, así como de la cuantía de la fijación del halógeno y forma en que se va realizando. Estos datos nos permiten a su vez formarnos una idea aproximada del ciclo funcional que sigue el I en el interior del tiroides.

La técnica seguida para la obtención de la curva intratiroidea del yodo¹⁸ consiste fundamentalmente en la administración por vía oral de una dosis de $100 \mu c$ de I^{131} , recogiendo luego la radiación gamma que éste emite a nivel del tiroides y del tercio inferior del muslo, valiéndonos para ello de un contador de Geiger. Las medidas se han practicado a los siguientes intervalos: 1/2, 1, 2, 3, 6 y 24 horas, a partir del momento de la ingestión de la dosis, y los resultados se expresan en tanto por ciento de dicha dosis.

Hemos de advertir que nuestras cifras, sobre todo las obtenidas a nivel del tiroides, son bastante más elevadas que las que se encuentran en la literatura. Ello se debe a que no contamos con un tubo detector de la radiación debi-

damente protegido, y esto hace que reciba no sólo la que procede del tiroides, sino también de partes vecinas del cuello, que contienen muchos vasos por los cuales, al menos en las primeras horas, circula sangre muy cargada del isótopo y, por consiguiente, intensamente radioactiva. Nuestros datos carecen, pues, de un valor absoluto, pero al estar las determinaciones realizadas siempre en igualdad de condiciones, no cabe duda que sus resultados han de ser comparables, y a este valor relativo es al que nos atenemos al obtener nuestras deducciones.

La otra medida, la del tercio inferior del

muslo, la realizamos, en primer lugar, para luego descontar de las cifras obtenidas a nivel del cuello las correspondientes a un espesor de tejidos semejantes al de aquél y, por consiguiente, que la diferencia exprese el valor de la radiación tiroidea, y en segundo lugar, para darnos una idea, siquiera aproximada, del comportamiento del halógeno en el conjunto sangre-espacio del yodo.

Con objeto de tener un conocimiento preciso de los datos normales, hemos practicado la exploración en 14 sujetos sanos de 20-21 años de edad y del sexo masculino. En el cuadro I, y en la figura 1, se expresan los resultados.

CUADRO I

Nombre	TIROIDES						1/3 INFERIOR DEL MUSLO						
	Horas						Horas						
	1/2	1	2	3	6	24		1/2	1	2	3	6	24
A. P. M.....	27	22	17	17	30	33	45	53	57	55	30	10	
M. T. C.....	35	20	10	25	31	44	36	34	35	35	28	5	
L. D. S.....	12	14	15	24	30	37	35	35	30	35	23	7	
R. A. R.....	27	26	16	22	33	32	35	45	45	32	25	12	
T. S. G.....	22	17	12	17	32	37	38	43	42	42	15	5	
J. R. G.....	20	25	26	26	39	44	25	35	35	32	40	9	
J. Q. R.....	32	25	15	12	24	34	29	40	47	47	23	8	
J. P. G.....	22	10	16	11	28	34	30	42	35	39	20	7	
F. R. R.....	32	12	22	20	27	20	35	40	38	40	22	7	
M. C. R.....	11	17	20	17	28	30	40	50	42	33	21	10	
S. F. H.....	18	13	10	21	25	22	32	35	35	40	15	4	
M. R. R.....	25	12	17	20	24	37	45	52	49	55	20	4	
J. G. R.....	37	35	25	45	42	41	36	36	46	43	16	9	
C. G. D.....	31	26	32	23	33	48	32	40	25	35	22	7	
Medias.....	25	19	18	21	30	35	35	41	40	38	22	7	

En ellos puede apreciarse cómo el radioyodo penetra rápidamente en el tiroides y ya a la media hora de su administración encontramos en el mismo un 25 por 100 de la dosis (volve-

mos a insistir en que estas cifras no tienen valor absoluto). A continuación de esta subida inicial hay un descenso que se mantiene un par de horas, para ya a partir de la tercera producirse una subida continua y regular, que viene a alcanzar su máximo hacia las 24 horas. En esos momentos el radioyodo intratiroides importa un 35 por 100 de la dosis, cifra más en consonancia con las generalmente admitidas, por hallarse menos influida por la concentración simultánea en la sangre en esos momentos, en que es ya muy baja. El descenso post-inicial, no apreciable en las curvas obtenidas por otros autores, lo interpretamos también como debido al descenso intenso y precoz que experimenta el radioyodo sanguíneo después de su abrupta subida inicial. Aunque no hemos seguido la curva después de las 24 horas, sabemos que a partir de ese momento la alta concentración alcanzada empieza a decaer, tanto por la desintegración natural del isótopo como por la salida de parte del mismo, en forma de hormona, a la circulación.

La curva de la radioactividad sobre el tercio inferior del muslo comprende, tanto la debida a la sangre que en aquel momento circula por la

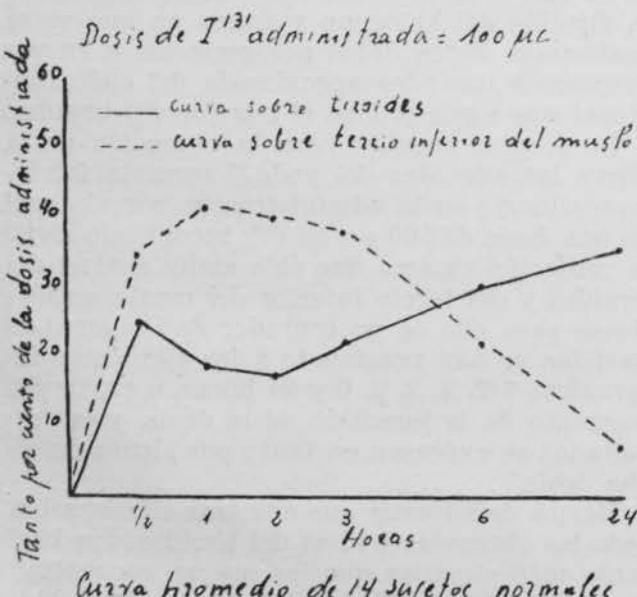


Fig. 1.

extremidad como a la emitida por el yodo que ha pasado a los espacios extracelulares de la misma. Permite ver que la absorción del yodo es muy rápida; ya a la media hora los valores alcanzan un 35 por 100, manteniéndose luego en meseta durante unas tres horas para ir descendiendo paulatinamente a continuación y llegar a ser tan sólo de un 7 por 100 por término medio a las 24 horas. Se comprende que sea ésta la morfología de la curva, pues aun cuando nada más que el yodo penetra en la sangre empieza a ser separado de la misma por el tiroides, el riñón y las glándulas submaxilares, sigue también siendo absorbido del tubo digestivo, y esa absorción alcanza un 80 por 100 de la dosis administrada ya al cabo de unas dos horas, estableciéndose de ese modo un equilibrio entre las salidas y las entradas del radioyodo en la sangre hasta el momento en que al no ser compensadas aquéllas por una paralela penetración, el desequilibrio se manifieste en forma de un descenso de la curva. Naturalmente que nuestra curva no se corresponde con aquellas que expresan el comportamiento del radioyodo en la sangre solamente, pues en las mismas, después de un fuerte ascenso inicial dentro de la primera hora, comienza seguidamente un descenso intenso y progresivo hasta la hora 12 (19 y 20), momento en que se aprecia una cierta estabilización dependiente de que al I inorgánico, que va desapareciendo de la sangre, se empieza a sumar el I orgánico, hormonal, segregado por el tiroides, y que a partir de tal momento aparece en la misma. La diferencia en el perfil de esta curva sanguínea con la nuestra depende de que nosotros medimos no sólo el isótopo circulante por la sangre de

la extremidad, sino también el perteneciente al espacio del yodo de la misma depositado en los espacios extracelulares, y de ahí la meseta que obtenemos.

Hemos estudiado el efecto de la DDH sobre siete sujetos, todos ellos jóvenes normales de sexo masculino. En cuatro de ellos realizamos una primera curva antes de ser tratados, y una segunda después de haberles administrado durante catorce días consecutivos 30 cgrs. diarios del producto (hemos usado el preparado comercial Vincidol), repartido en tres tomas iguales, y otra también de 10 cgrs. una hora antes de empezar la segunda prueba.

En otros tres sujetos, convencidos ya por nuestros anteriores estudios de la relativa constancia de los datos normales, sólo practicamos la curva después de haber sido tratados. A éstos sólo se les dió el medicamento durante el día anterior a aquél en que se practicó la determinación, administrándoles una dosis de 60 cgrs. también dividida en tres tomas, y luego una hora antes de la prueba otros 20 cgrs.

Los resultados se expresan numéricamente en el cuadro II y se resumen en la figura 2. La uniformidad de estos resultados nos releva de hacer una descripción separada de los dos grupos estudiados, queriendo sin embargo hacer constar que el segundo ensayo nos demuestra la rapidez con que el medicamento actúa sobre el tiroides, no siendo necesaria una acción acumulativa para que se manifieste su efecto.

Vemos, en primer lugar, que aunque no hay un retraso en la captación inicial del yodo, ya que la concentración de éste sube bastante dentro de la primera media hora, sí hay que admitir cierta disminución de la misma, que se mani-

CUADRO II

Nombre	TIROIDES						1/3 INFERIOR DEL MUSLO					
	Horas						Horas					
	1/2	1	2	3	6	24	1/2	1	2	3	6	24
M. T. C.	35	20	10	25	31	44	36	34	35	35	28	5
	20	21	15	14	1	8	27	28	35	35	35	10
L. D. S.	12	14	15	24	30	37	35	33	30	35	23	7
	23	11	10	8	6	12	25	32	32	27	5	5
R. A. R.	27	26	16	22	33	32	35	45	45	32	25	12
	5	22	11	4	1	10	45	40	52	45	30	12
C. G. D.	31	26	32	23	23	48	32	40	25	35	22	7
	18	20	20	27	18	6	26	26	28	15	15	5
Cifras medias.	26	21	18	23	29	40	34	38	33	34	24	7
	16	18	14	13	6	9	31	31	44	30	21	7
M. G. G.	20	18	16	9	24	5	24	28	35	40	24	2
J. L. M.	11	13	10	20	8	3	33	34	35	36	42	2
R. C. M.	29	29	26	8	15	10	32	33	40	45	28	5
Cifras medias.	20	20	17	12	15	6	29	31	36	40	31	3

Cifras correspondientes a cuatro sujetos normales, tratados durante 14 días con 30 cgrs. diarios de DDH y 10 cgrs. más una hora antes de practicar la segunda curva.

Cifras correspondientes a tres sujetos normales, tratados el día anterior al de la prueba con 60 cgrs. de DDH, más 20 cgrs. una hora antes de la misma.

fiesta en cinco de los siete sujetos estudiados.

Muy llamativa es la diferencia en cuanto al momento en que se produce la máxima concentración de radioyodo tiroideo, pues mientras en los sujetos normales suele alcanzarse hacia las 24 horas, en los tratados con DDH las más altas cifras son las halladas a la primera hora. De fundamental importancia para juzgar el efecto del medicamento es también la diferencia que se observa en la concentración de las 24 horas, que si en los normales es del 35 por 100, por término medio, de la dosis de radioyodo sólo llega en los tratados al 7 por 100 de la misma, es decir, que es análoga a la que existe en aquel momento en un lugar del organismo sin relación alguna con el metabolismo yódico, como en el tercio inferior del muslo.

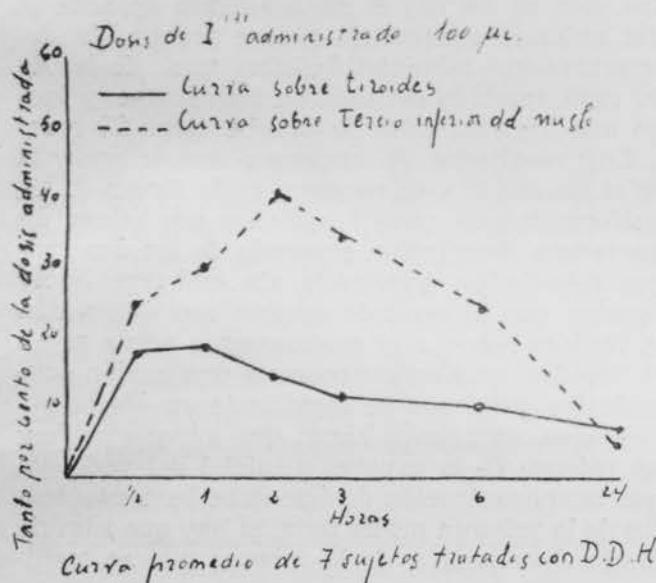


Fig. 2.

Estos resultados se traducen en que la morfología general de la curva difiere ampliamente de la que consideramos como normal, pues mientras en ésta, después del descenso postinicial, que viene a durar hasta la segunda hora (figura 1), se percibe una subida lenta y progresiva para llegar a su acmé hacia la hora 24, en la curva post-Vincidol aquel descenso no aparece y desde la primera hora lo que se observa es un descenso paulatino, que llega a su más bajo nivel precisamente hacia el final de la curva.

Si pasamos ahora a analizar la curva sangre-espacio del yodo, podemos ver que la subida inicial es más pequeña y también que las cifras máximas no se alcanzan por término medio hasta las dos horas, es decir, con una hora de retraso con respecto a la normal, pero desde ese momento siguen ambas una marcha absolutamente paralela hasta la terminación a las 24 horas.

Todos estos hechos nos indican sin género de duda que la DDH dificulta en alguna manera la fijación del radioyodo por el tiroides.

El retraso que en la penetración del halógeno se observa en la curva obtenida a nivel del tercio inferior del muslo parece indicarnos que existe cierto embarazo en la absorción del mismo a partir del aparato digestivo, y esta dificultad de absorción podría explicarnos la menor subida inicial que se observa en la curva tiroidea de los sujetos tratados. Pero ya hemos visto que a partir de la segunda hora, es decir, precisamente del momento en que empieza a bajar en ellos la cuantía del radioyodo tiroideo, las cifras en tercio inferior del muslo son exactamente iguales a las normales, indicándonos que en sangre-espacio del yodo existe ya una concentración más que suficiente para que el tiroides pueda fijarlo en cantidad adecuada. Nos señala también la curva sangre-espacio del yodo, que no es que el isótopo sea eliminado más rápidamente del organismo, puesto que en ese caso asistiríamos a un descenso mucho más intenso que el normal, y nada de esto sucede.

Así, pues, puede descartarse que sea por falta de aporte por lo que el I deje de fijarse como normalmente en el tiroides sometido al efecto de la DDH y que tiene que haberse producido una dificultad intrínseca en el órgano.

Sabemos, sin embargo, que la fijación tiroidea del I depende, salvo en una pequeña cuantía, de la actividad de la tirotropina hipofisaria, y podría pensarse que el Vincidol lo que determina es una detención en la formación de esa hormona. No tenemos ningún argumento directo para poder negar que sea esto lo que sucede, pero el estudio de las curvas de fijación yódica en dos casos de caquexia hipofisaria que hemos tenido la suerte de realizar, nos hace pensar de otra manera. Efectivamente, en ambas enfermedades hemos obtenido unos perfiles que si bien transcurrian con cifras muy bajas, casi siempre menores del 10 por 100, tenían una morfología completamente normal, puesto que en ellas se apreciaba el descenso postinicial y la subida máxima hacia las 24 horas igual que en las curvas normales, aunque estos últimos valores apenas alcanzaban un 15 por 100 de la dosis. El contraste es, pues, bien manifiesto con las curvas hidantoinicas de subida inicial y de descenso luego progresivo hasta cifras mínimas al final de la prueba.

Nos parece que esto puede descartar el que la DDH actúe por intermedio de la TSH, y nos hace pensar en que su acción es más bien del tipo de la tiouracílica, dificultando o bloqueando la síntesis hormonal. Esto nos explicaría el por qué el radioyodo no permanece en los tiroides tratados, al no poderse fijar a las proteínas, volviendo entonces a la sangre para ser eliminado.

En apoyo de esta manera de pensar está el hecho comprobado por nosotros de existir un aumento en la eliminación urinaria de I^{131} durante las 24 horas de la prueba en aquellos sujetos que han sido tratados con la droga. Dicho

aumento importó por término medio un 18 por 100 en los cuatro sujetos en los que fué estudiado.

También sobre la base de la forma de nuestras curvas creemos que puede desecharse el que la DDH produzca una detención en la secreción tiroidea de hormona, pues en ese caso el perfil y la cuantía de la fijación no tenían por qué estar disminuidos, sino que, por el contrario, al seguir el radioyodo todo el ciclo metabólico hasta ser detenido en forma de hormona almacenada, lo que encontraríamos sería un aumento de la misma. Por consiguiente, pensamos que lo que verdaderamente dificulta o inhibe el Vincidol es la transformación de yodo inorgánico a yodo hormonal, proteico. No podemos, sin embargo, precisar si lo que produce es un bloqueo de los radicales tirosínicos de la proteína, impidiendo que el I se fije en ellos como sugieren MORTON, CHAIKOFF y ROSENFELD²¹ para los tiouracílicos, o bien lo que hace es paralizar la acción de la enzima tirosinoliodinasa de FAWCETT y KIRWOOD.

RESUMEN.

Hemos estudiado la curva de fijación tiroidea de yodo radioactivo I^{131} en siete sujetos normales previamente sometidos a la acción de la Dimetilditiohidantoína.

En todos ellos se ha comprobado una disminución en las cantidades de I fijadas por el tiroides, siendo precisamente esa disminución más marcada en las últimas horas de la prueba, en contraste con lo que sucede normalmente.

Del análisis de las curvas, así como del de las obtenidas a nivel del tercio inferior del muslo, se puede sospechar la existencia de una dificultad a la absorción digestiva del radioyodo en las dos primeras horas.

También del mismo análisis, así como de su comparación con dos curvas obtenidas en sendos casos de caquexia hipofisaria, sacamos la conclusión de que no es probable que la DDH actúe a través de una detención en la secreción hipofisaria de tiroestimulina, ni tampoco dificultando la secreción de la propia hormona tiroidea, sino más bien inhibiendo la transformación del I inorgánico en I hormonal en el mismo seno del tiroides.

BIBLIOGRAFIA

- HAZARD, R., CHEYMOL, J., CHABRIER, P. y SMARZEWSKA, K.—Ann. Phar. Franc., 1, 569, 1949.
- BAUDOUIN, A. y TELLIER, J.—Soc. Franc. Neur. Ses., 2, 6, 1949.
- FABRA, A., FLORIDO, M. y MÁRMOL, D.—Bol. Inst. Pat. Med., 8, 9, 1953.
- MARTÍNEZ DÍAZ, J.—Bol. Inst. Pat. Med., 8, 11, 1953.
- IZQUIERDO HERNÁNDEZ, M.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 4, 1954.
- CANELLAS, R. y MÁRMOL, D.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 6, 1954.
- MARAÑÓN, G. y ZUZEK NOVAK, T.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 6, 1954.
- MARTÍNEZ DÍAZ, J. y MARTÍNEZ-FORNÉS, S.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 12, 1954.
- ZUZEK NOVAK, T.—"Hipopotroidismo medicamentoso". Tesis doctoral, Madrid, 1954.
- MARAÑÓN, G. y FLÓREZ TASCÓN, M.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 8, 1954.
- MARAÑÓN, G. y FLÓREZ TASCÓN, M.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 10, 1954.
- RUIZ REY, A.—Rev. Clin. Esp., 52, 178, 1954.
- POZUELO, V.—Medicina, 22, 1, 1954.
- SÁNCHEZ RUIZ y GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, M.—Medicamenta, 12, 313, 1954.
- ZUZEK NOVAK, T.—Bol. Inst. Pat. Med., 10, 2, 1955.
- FLORIDO MUÑOZ, M.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 10, 1954.
- CHEYMOL, J., DELSOL, M. y PAZIN, M.—Ann. End., 14, 5, 805, 1953.
- PALMA ALONSO, J. y BONILLA MIR, F.—"Hispalis Médica" (en prensa).
- BONILLA MIR, F.—Com. Soc. Med. Hosp. Sevilla, 23 noviembre 1954.
- MACGRÉOR, A. G.—Brit. J. Rad., 23, 550, 1950.
- FEUINGER, K., MANNHEIMER, E. y VELTER, H.—Wien. Zeitschr. Inn. Med., 34, 559, 1953.
- MORTON, E., CHAIKOFF, I. L. y ROSENFELD, E.—J. Biol. Chem., 154, 381, 1944.

SUMMARY

The curves of thyroid uptake of radioactive iodine, I^{131} , were studied in 7 normal subjects who were under the effect of Dimethyl-dithiohydantoin (DDH).

In all cases a decrease in the amount of iodine taken up by the thyroid gland was detected. Such a decrease was more marked precisely over the last hours of the test, in contrast to what is normally seen.

The presence of a faulty digestive absorption of radioiodine may be suspected over the first two hours on the evidence of the analysis of these curves and of those obtained at the lower third of the thigh.

From this analysis and from the comparison of the curves with two curves obtained in cases of pituitary cachexia, it is concluded that DDH does not, all likelihood, act through a cessation of the pituitary secretion of thyrotropin or by hindering the secretion of the thyroid hormone itself, but by inhibiting the change of inorganic iodine into hormonal iodine inside the thyroid gland itself.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben die Schilddrüsenfixationskurve des radioaktiven Jod I^{131} bei 7 normalen Patienten geprüft, die vorher mit Dimethyl-dithiohydantoin vorbehandelt worden waren.

Bei allen wurde eine Herabsetzung der durch die Schilddrüse fixierten Jodmengen festgestellt, wobei diese Herabsetzung besonders deutlich am Ende der Proben war, im Gegensatz zu dem, was normal vorsieht; aus der Analyse der Kurven sowie der Analyse der Kurven vom unteren Drittel des Oberschenkels kann man vermuten, dass eine Absorptionsschwierigkeit in der Verdauung des Jodradiums in den zwei ersten Stunden besteht.

Aus derselben Analyse sowie aus dem Vergleich mit zwei von Hypophysenkachexie stammenden Kurven kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass es nicht wahrscheinlich ist, dass

das DDH so wirkt, dass es zu einer Hemmung in der schilddrüsenreizenden Hypophysensekretion kommt; wahrscheinlich tritt auch keine Schwierigkeit in der Sekretion des eigenen Schilddrüsenhormons ein, sondern es handelt sich vielmehr um die Umbildung des anorganischen Jodes in hormonales Jod und zwar im Inneren der Schilddrüse selbst.

RÉSUMÉ

Nous avons étudié la courbe de fixation thyroïdiennes du iode radioactif I^{131} , chez 7 sujets normaux préalablement soumis à l'action de la diméthyl-ditio-hidantoïne.

Dans tous les cas on a observé une diminution dans les quantités de I fixées par le thyroïde; cette diminution est précisément plus marquée aux dernières heures de l'épreuve, en contraste avec ce qui arrive normalement. De l'analyse de ces courbes, ainsi que de celle qui a été obtenue à niveau du tiers inférieur de la cuisse, on peut soupçonner l'existence d'une difficulté pour l'absorption digestive du radioiode, pendant les deux premières heures.

C'est aussi par la même analyse, et par sa comparaison avec deux courbes, obtenues dans les cas de cachexie hypophysaire, que nous tirons la conclusion qu'il n'est pas probable que la DDH agisse à travers une détention dans la sécrétion de la propre hormone thyroïdienne, mais plutôt inhibant la transformation de I inorganique en I hormonal, dans le sein même du thyroïde.

TEINER y PFIFFNER⁵, J. B. COLLIP⁶, de Nueva York, el interés de los laboratoristas y clínicos se incrementó tratando de hallar otros compuestos de la misma afinidad química, pero de eficacia perdurable y desprovistos de ciertos efectos secundarios indeseables o peligrosos observados con los productos en uso.

Desde entonces se trabaja intensamente en ese sentido, habiéndose logrado la síntesis de numerosos compuestos de características químicas y efectos farmacodinámicos análogos a los de las sustancias originales. Hasta hoy han sido identificadas siete hormonas cristalinas de gran actividad⁶ denominadas: 17-hidroxi-corticosterona, (hidrocortisona o sustancia M de Reichstein, o también compuesto F de Kendall); cortisona (compuesto E de Kendall); corticosterona, 11-dihidro-corticosterona (compuesto A de Kendall); 17-hidroxi-cortexona (sustancia S de Reichstein); cortexona (11-desoxi-corticosterona) y aldosterona (ó electrocortina). Quedan, por lo menos, otros 23 esteroides derivados especialmente de la pregnenolona; además existe una fracción amorfa de la sustancia cortical de grande actividad terapéutica, cuya síntesis no está aún terminada, por lo que su manejo en clínica humana es inseguro y peligroso.

REICHSTEIN y cols.⁷ y SIMPSON y TAIT⁸ aislaron la 11-dihidro-corticosterona y la corticosterona y las obtuvieron en forma cristalina; lo mismo consiguieron después con la aldosterona y la hidrocortisona. Poco después, R. N. JONES y colaboradores⁹, de Nueva York, informaron de la síntesis de la cortisona partiendo del ergosterol.

En suma, ha quedado establecido que, considerando como sustancia básica la pregnenolona, origen de la progesterona, se producen mediante procesos de oxidación y de hidratación, seguramente interviniendo ciertas enzimas (L. T. SAMUELS y H. REICH¹⁰), los productos más destacados de la familia glucocorticoide: 17-hidroxi-progesterona, 11-hidroxi-progesterona, cortexona, corticosterona, hidrocortisona, etcétera.

Los laboratorios de la Schering Corporation, de Bloomfield, N. Jersey, U. S. A., han obtenido dos esteroides sintéticos ensayados en el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Metabólicas del Departamento de Salubridad del Gobierno de los Estados Unidos: la metacortandracina (patentada por Schering como *metiocorten*) y la metacortandralona (metiocortelona, de Schering), productos registrados en el Consejo de Farmacia y Química de la Medical Association con los nombres de *prednisona* y *prednisolona*, respectivamente.

Gracias a la cortesía de los laboratorios Schering^(*) hemos usado desde el 10 de abril del

METICORTEN (*) EN ARTRITIS REUMATOIDE, PSORIASIS Y OTRAS AFECCIONES ALERGICAS Y DEL SISTEMA COLAGENO

J. TANCA MARENGO.

Jefe del Servicio San Gabriel del Hospital Luis Vernaza.

Comunicación preliminar presentada en la sesión de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Guayas de 6 de julio de 1955.

ANTECEDENTES.

Cuando en 1949 KENDALL y HENCH, de Rochester, Minn., dieron a conocer^{1, 2 y 3} los inesperados éxitos terapéuticos que habían conseguido en pacientes de artritis mediante la ACTH y la cortisona, sustancias en cuya purificación y síntesis venían ocupándose desde 1934, a la par que ellos, muchos otros investigadores: REICHSTEIN⁴, de Basilea; WINTERS-

(*) Nombre de patente de la *prednisona*, adoptado por los laboratorios Schering Corp., de Bloomfield, N. Jersey.

(*) Agradecemos a los distribuidores de los laboratorios Schering Corp. en nuestra ciudad, señores Guillermo Wagner y A. Núñez Navas, por las facilidades que nos proporcionaron.