

ACCION TERAPEUTICA DE LA DEXTRO-TIROXINA*

Por los Dres.

R. Vedoya, S. Gaguine, J. Mendelzon, P. Rodríguez, J. Fidelman y R. Gaguine.

Son varios los factores conocidos actualmente que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis. Uno de ellos es la alteración del metabolismo lípido, cuyo estudio se ha profundizado en los últimos 15 años¹⁻². Recientemente la investigación ha demostrado que las betalipoproteínas separadas por electroforesis, y las lipoproteínas de baja densidad obtenidas por ultracentrifugación (que expresadas en unidades Svedberg de flotación corresponden a aquellas comprendidas entre 12 y 200 Sf) están relacionadas con el proceso de la aterogénesis³.

En la última década llama la atención la insistencia de los médicos en el tratamiento del exceso del colesterol en plasma, atribuyendo gran importancia a la relación hipercolesterolemia aterosclerosis. Una prueba de ello lo representa el cuadro 1 que muestra la enorme lista de medicamentos usados desde 1950 para corregir tal alteración. Tanto la clínica como la experimentación parecen señalar una relación entre la hormona tiroidea y la aterosclerosis. Llamó la atención, por ejemplo, la rareza de la aterosclerosis coronaria en el estado hipertiroideo, y el hecho de que la administración de tiroides disminuye la aterosclerosis experimental

del conejo⁴. Además, el conocimiento, ya antiguo, de que los extractos tiroideos reducen la colesterolemia en el mixedema y en el hipotiroidismo frustró, indujo su aplicación en el tratamiento de la hipercolesterolemia de otros orígenes. Naturalmente, la acción hipermetabólica representó un serio inconveniente para su empleo, especialmente en pacientes cardíacos.

La síntesis de la triiodotironina por Gross y Pitt-Rivers en 1953⁵ fue un incentivo para los investigadores cuya meta fue hallar un isómero que conservara la acción específica sobre el metabolismo lípido, con un mínimo aumento en la producción de calor, el consumo de O₂ y la tendencia al crecimiento. Un gran número de estos análogos han sido sintetizados y estudiados, mereciendo citarse: la dextrotiroxina, la dextrotriiodotironina sódica, el ácido triiodo tiropropiónico, el ácido triiodo tiroacético y el ácido tetraiodo tirofórmico.

Lerman y Pitt-Rivers en 1955⁶, Rall y col. en 1956⁷, y Oliver y Boyd en 1957⁸, demostraron la reducción del colesterol sérico, sin elevación del metabolismo basal, por los ácidos tetra y triiodo-tiroacético y triiodo-tiropropiónico. Greene y Farran en 1958⁹ observaron los efectos hipocolesterolemicos de la dextrotiroxina, al mismo tiempo que comunican sus efectos clínicos.

De todos los análogos tiroideos, la dex-

Trabajo del Centro de Estudios Cardiovasculares "Dr. Eduardo Braun Menéndez" (Servicio de Cardiología, Hospital G. Rawson, Buenos Aires).

trotiroxina ha merecido hasta ahora las preferencias y ha sido la más estudiada. Esta droga posee aparentemente una acción colesteropénica, con un mínimo efecto calorigénico.

La finalidad del presente trabajo es valorar la acción que la d-3, 5, 3', 5'-tetraiodotironina (Dethyrona, Abbott) ejerce sobre la concentración de los lípidos sanguíneos y sobre el cuadro clínico. Este producto es la sal sódica del isómero dextrógiro de la tiroxina, y su fórmula estructural se muestra en la figura 1.

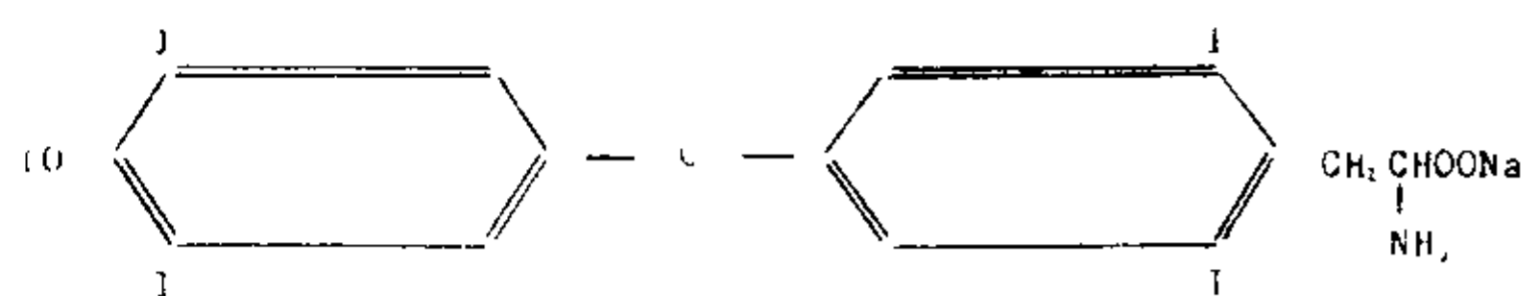


FIG. N^o 1

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio comprendió 17 pacientes, 9 internados y 8 ambulatorios, uno solo de ellos del sexo femenino, cuyas edades oscilaron entre 39 y 75 años (T.M. 55 años). En 13 casos existía aterosclerosis coronarias (6 con angor, 1 con aneurisma ventricular, y otro con infarto de miocardio reciente), 3 eran hipotiroideos, 6 habían padecido o padecían hipertensión arterial, 3 tenían aterosclerosis obliterante de miembros inferiores, 3 habían tenido insuficiencia cardíaca que se compensó antes de empezar con la dextrotiroxina y 2 casos con hipercolesterolemia primitiva. Previo al tratamiento se realizó un estudio de control, completo, en todos los pacientes, analizándose especialmente, desde el punto de vista de laboratorio: lípidos totales, colesterolemia y betalipoproteínas, desde el punto de vista clínico: peso, pulso, presión arterial, electrocardiograma y aparición de angina de pecho. El electrocardiograma mostró: isquemia de miocardio en 7 casos, infarto de miocardio antiguo en 4, infarto de miocardio reciente en 1, trastorno inespecífico de la repolarización ventricular en 3 (hipotiroideos), sobrecarga ventricular izquierda en 3, extrasistolia auricular en 1, extrasistolia ventricular en 1 y 3 normales. En el momento de comenzar el estudio solo 1 caso era hipertenso. Para todas las determinaciones se ha partido de sueros sanguíneos no hemolizados de pacientes en ayuno de por lo menos 10 hs.

Para la determinación de lípidos totales se ha usado el método de Kunkel, Ahrens y Eisenmeyer¹⁰. El dosaje del colesterol total en plasma se realizó por el método de Sackett¹¹. Para el lipidograma se midieron las distintas fracciones de lipoproteínas usando la técnica de electroforesis en papel, basada en la distinta velocidad de electromigración que tienen las lipoproteínas al hacer pasar a través del suero una corriente eléctrica. Usamos el aparato de electroforesis LKB, haciendo correr las tiras de papel de filtro en una solución buffer durante 16 hs. y empleando como colorante el Sudán Black B, según la técnica de Swahn¹².

Los promedios totales previos al tratamiento eran: lípidos totales 864 mg%, colesterolemia 272 mg% y betalipoproteínas 88.5% (considerando la relación entre alfalipoproteínas y betalipoproteínas en por ciento).

Antes de comenzar el tratamiento con dextrotiroxina los pacientes suspendieron toda medicación que pudiera influir sobre los resultados. Debido a que las cifras de las distintas fracciones lipídicas no estaban muy aumentadas en varios de los enfermos, un grupo de 11 pacientes recibió un régimen hipercolesterolémico con el fin de elevar dichas cifras. Este régimen contenía 1925 mg de colesterol, 288 g de hidratos de carbono, 118 g de proteínas y 134 g de grasas, con un valor calórico total de 2740 calorías. Estos enfermos fueron sometidos a controles de laboratorio tanto durante la etapa de régimen habitual como durante la etapa de régimen hipercolesterolémico (10 a 13 días). En los 6 pacientes que siguieron régimen libre se hizo, lógicamente, un único control previo de laboratorio. Luego de efectuarse estos primeros análisis los enfermos comenzaron inmediatamente el tratamiento; aquellos que habían recibido el régimen hipercolesterolémico continuaron con el mismo durante todo el tiempo que recibieron la droga. Esta fue administrada en una sola toma matinal. 17 pacientes tomaron 4 mg diarios durante un período que osciló entre 10 y 43 días. En 13 enfermos se aumentó la dosis a 8 mg por día durante un período que osciló entre 10 y 36 días. Todos los pacientes fueron sometidos a un control

de laboratorio al final de cada etapa, siendo vigilados diariamente desde el punto de vista clínico.

RESULTADOS

Efecto de la dieta hipercolesterolémica —

La administración de un régimen hipercolesterolémico a 11 pacientes de nuestra serie, si bien elevó la tasa sanguínea tanto de los lípidos totales como del colesterol y betalipoproteínas, este aumento no fue muy importante. Así, los lípidos totales, en promedio, subieron 52 mg%, dato éste significativo puesto que 8 de los 11 casos tuvieron aumentos que oscilaron entre 75 mg% y 200 mg%. En cuanto al colesterol, el aumento promedio fue de solamente 23 mg%, cifra poco significativa si tenemos en cuenta que de los 11 casos solo 3 aumentaron más de 30 mg%. Igualmente poco importante fue el aumento registrado en las betalipoproteínas: 4.9%; ninguno de los 11 casos obtuvo un aumento mayor del 10% que podría considerarse significativo.

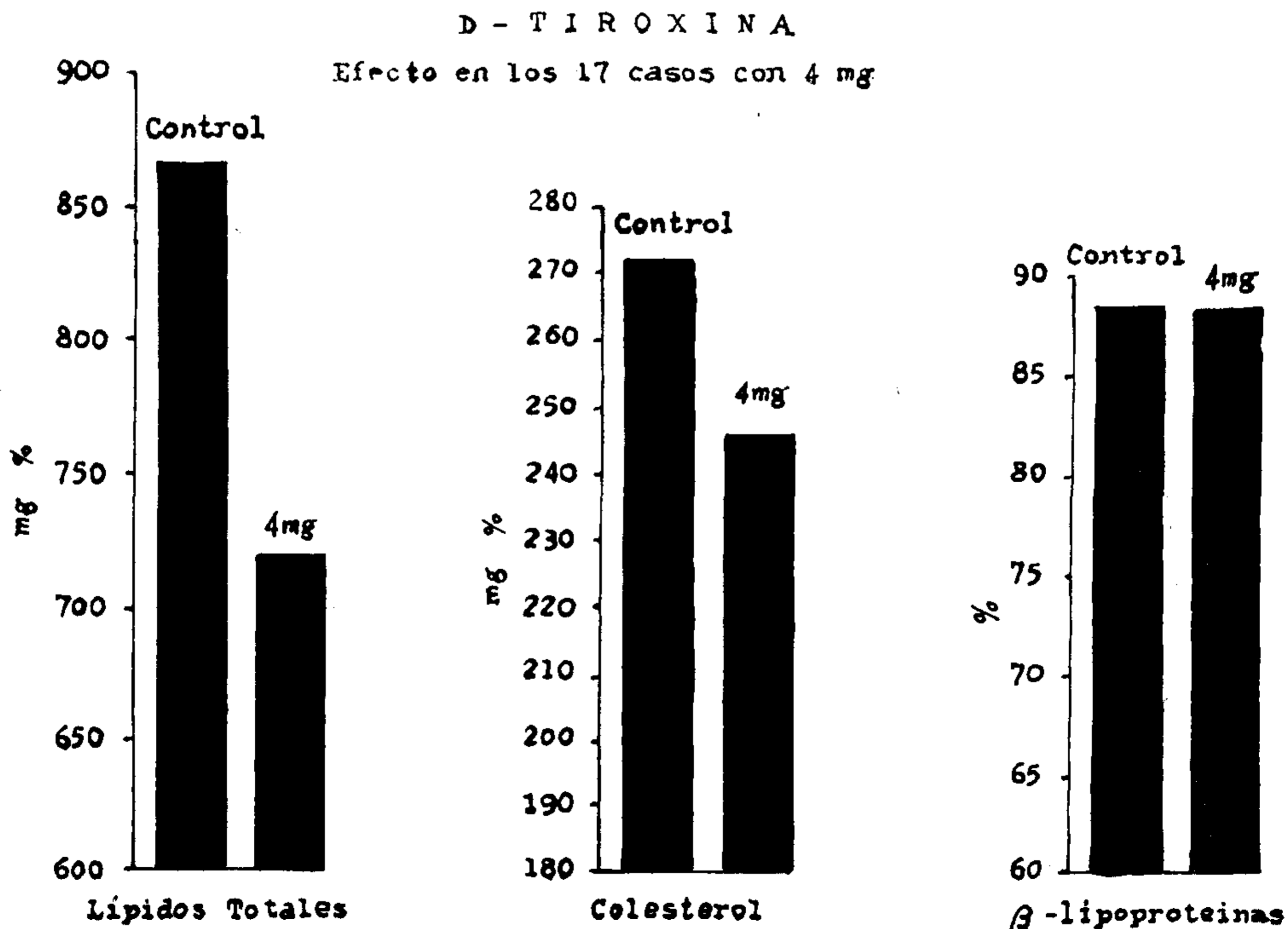
Efecto de la dextrotiroxina — Sobre los lípidos —

Con la administración de 4 mg diarios

se observó un franco descenso en la concentración sanguínea de los lípidos totales en los 17 casos (Gráfico 1), obteniéndose un descenso promedio de 118 mg% (13.6% de reducción). No fue tan marcado el descenso obtenido en la concentración del colesterol, ya que se observó un descenso promedio de solo 27 mg% (10% de reducción). En cuanto a las betalipoproteínas permanecieron prácticamente sin modificarse, ya que el descenso promedio fue de 0,09% (0.1% de reducción), cifra que no puede ser tomada en cuenta.

En 13 de los 17 pacientes se aumentó la dosis a 8 mg diarios. Con esta dosis los descensos obtenidos fueron más importantes (Gráfico 2). Los lípidos totales mostraron un descenso promedio de 165 mg% (19.1% de reducción), es decir, un efecto aún mejor que el relativamente bueno obtenido con 4 mg. El colesterol también mostró un mayor descenso: 36 mg% (13.2 de reducción), y en cuanto a las betalipoproteínas, que con 4 mg de droga no habían mostrado ningún descenso, la administración de 8 mg diarios provocó un descenso promedio de 7.7% (8.7% de reducción).

Para objetivizar mejor estos resultados,



D - T I R O X I N A

Efecto en los 13 casos con 4 y 8 mg

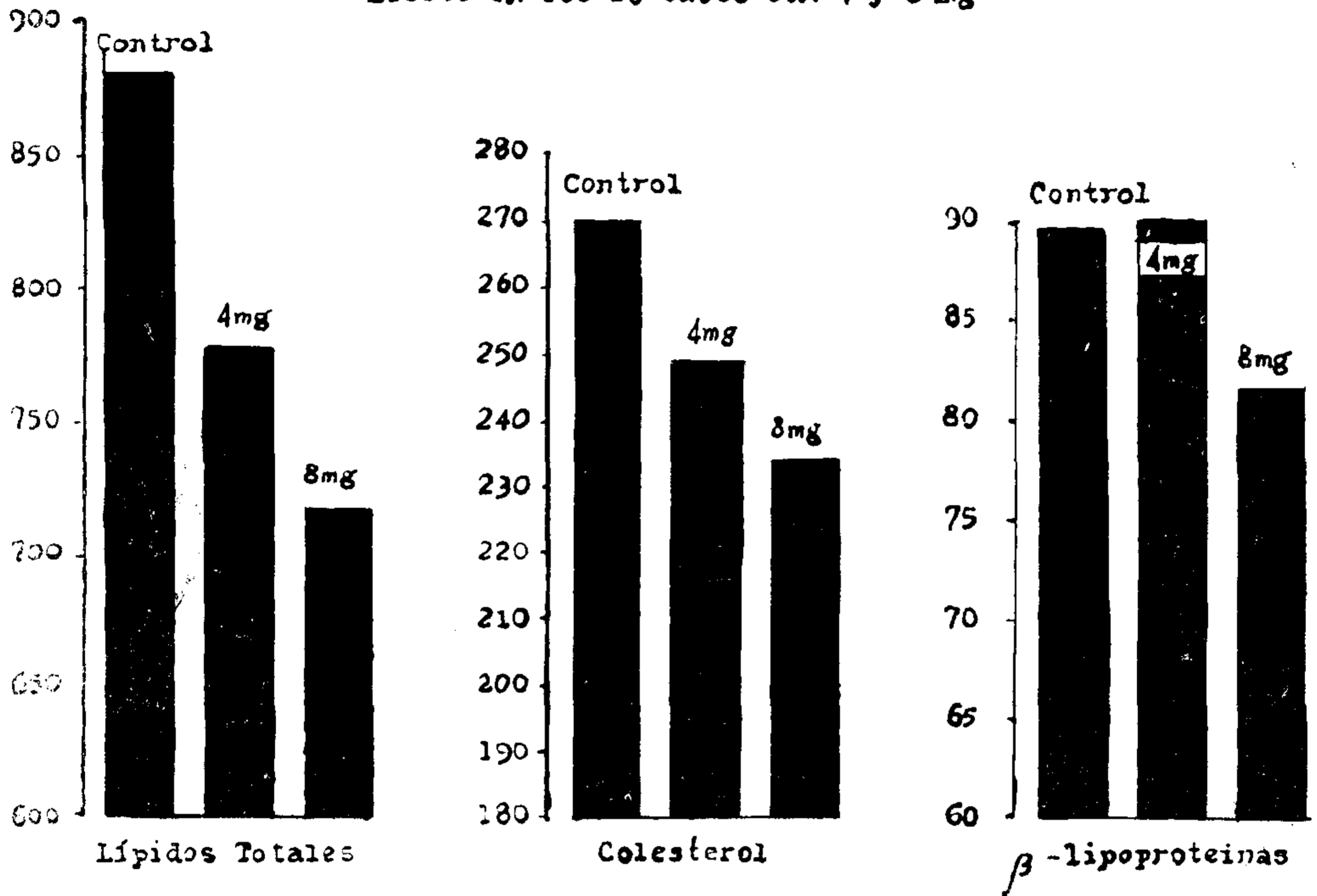


GRAFICO Nº 2

si en lugar de considerar los descensos promedios obtenidos, consideramos lo ocurrido en cada caso en particular, vemos que con la administración de 8 mg diarios de droga 9 de los 13 casos mostraron un descenso de lípidos totales mayor de 50 mg% y un descenso del colesterol mayor de 30 mg%. En cambio, solamente 5 de ellos mostraron un descenso en la concentración de las betalipoproteínas mayor del 10%.

A la luz de estos resultados es indudable que la dextrotiroxina tiene una acción útil sobre la concentración de los lípidos, si bien llama la atención que los descensos obtenidos no fueron muy importantes. Ello puede deberse a que en esta serie no todos los pacientes tenían cifras de control previas elevadas, dada la poca eficacia del régimen rico en grasas para elevar las concentraciones sanguíneas. Por ello dividimos a nuestros pacientes en dos grupos según tuvieran o no concentraciones iniciales altas de los lípidos en sangre. En lo que se refiere a los lípidos totales, de los 17 casos que tomaron 4 mg diarios (Gráfico 3), 8 de ellos tenían cifras de control menores de 800 mg% y los 9 res-

tantes, cifras por encima de este nivel. En el primer grupo se obtuvo un descenso promedio de solo 45 mg% y, en cambio, en el segundo grupo el descenso fue de 182 mg%. Con la dosis de 8 mg (13 casos) los resultados fueron similares, aunque con descensos mayores (Gráfico 4): el grupo con cifras previas menores de 800 mg% (6 casos) consiguió un descenso de 63 mg%, alcanzando dicho descenso a 252 mg% en el grupo con cifras de control por encima de ese nivel (7 casos). En cuanto al colesterol, 8 casos presentaron cifras de control menores de 250 mg% y los 9 restantes, niveles superiores. La administración de 4 mg de la droga no produjo ningún descenso en el primer grupo, y un descenso de 52 mg% en el segundo grupo. Aumentando la dosis a 8 mg diarios (13 casos), el grupo con cifras de control inferiores a 250 mg% (7 casos) consiguió un descenso promedio de 9 mg%, mientras que el grupo de cifras previas más elevadas (6 casos) mostró un descenso promedio de 69 mg%. Finalmente, en las betalipoproteínas, de los 17 casos, 9 tenían cifras previas menores del 90%, y los 8 restantes,

D-TIROXINA - Diferencia de efectos según las cifras iniciales

17 casos con 4 mg diarios

> 800 mg%

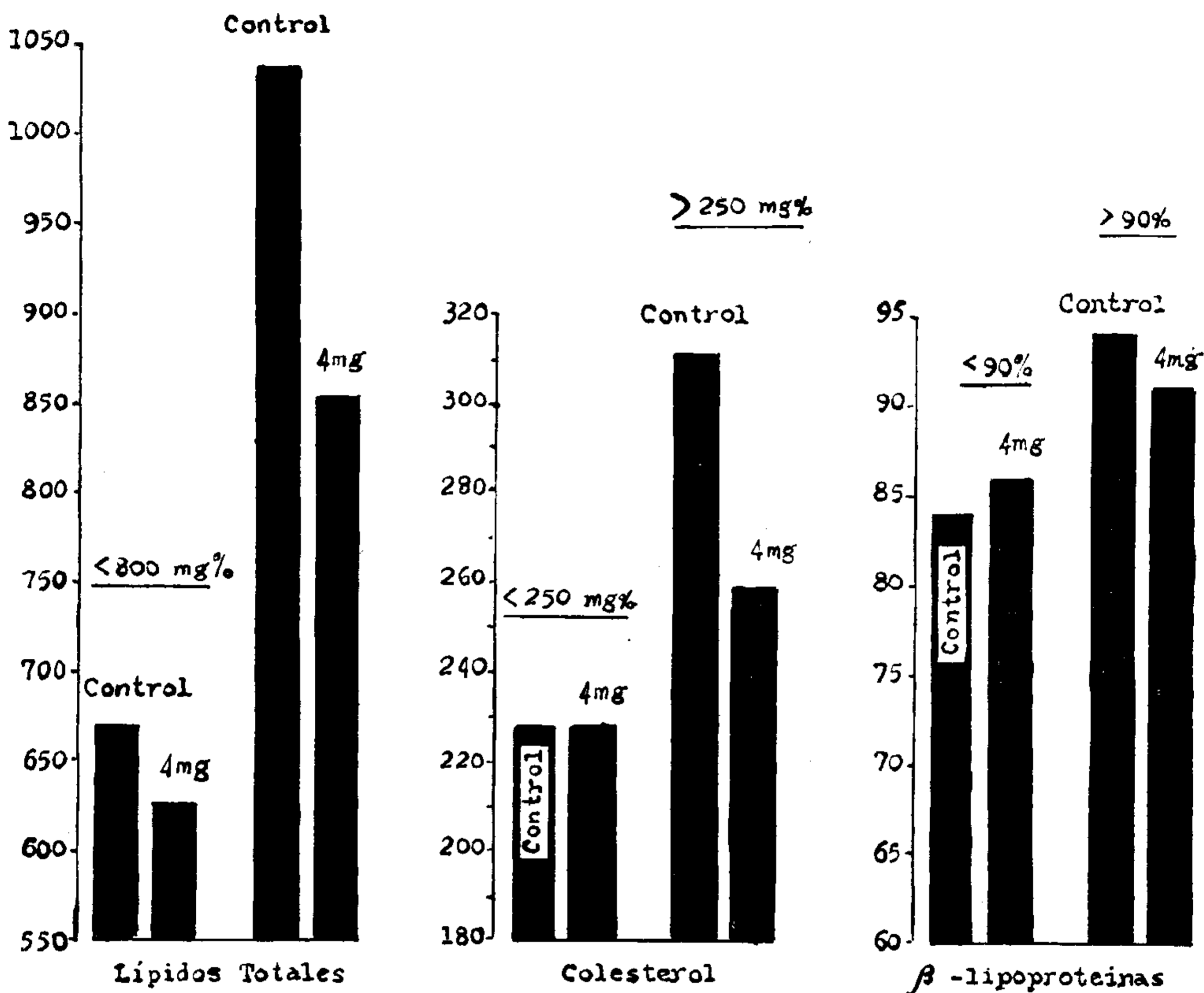


GRAFICO N° 3

- a) Lípidos totales : de los 17 casos, 8 tenían cifras iniciales inferiores a 800 mg. %, y los 9 restantes cifras iniciales mayores.
- b) Colesterol : 8 de los casos tenían cifras iniciales inferiores a 250 mg %, y los otros 9 por encima de ese nivel.
- c) Betalipoproteínas: 9 casos presentaron cifras iniciales menores de 90 % y los otros 8 cifras superiores (considerando la relación entre alfa lipoproteínas y betalipoproteínas en porcentaje).

Como se vé, el descenso obtenido en las concentraciones de los lípidos totales y del colesterol fue más acentuado en aquellos casos que presentaron cifras iniciales elevadas. Ello se observó en pequeña magnitud con respecto a las betalipoproteínas.

concentraciones mayores. El primer grupo, a la dosis de 4 mg diarios, no solo no obtuvo ningún descenso, sino un aumento promedio de 2.2% mientras que el segundo grupo mostró un escaso descenso de 2.6%. Con 8 mg diarios (13 casos), el grupo de cifras previas inferiores al 90% (6 casos) consiguió un descenso promedio de 8%, mientras que en el segundo grupo (7 casos) dicho descenso fue de 7.4%. Los porcentajes de reducción que corresponden a estos descensos, según las cifras

iniciales, se pueden observar en el cuadro 2.

Efecto calorigénico —

Peso: la mayoría de los pacientes no presentó modificaciones. El peso promedio antes y después del tratamiento fue similar (73 kg), sin embargo un paciente mixedematoso bajó 5 kg y otro, eutiroideo con aterosclerosis coronaria, 3 kg.

Pulso: tampoco se modificó en el promedio de los casos (79 y 80 latidos por minuto, antes y después del tratamiento,

D-TIROXINA - Diferencia de efectos según las cifras iniciales
13 casos con 4 y 8 mg diarios

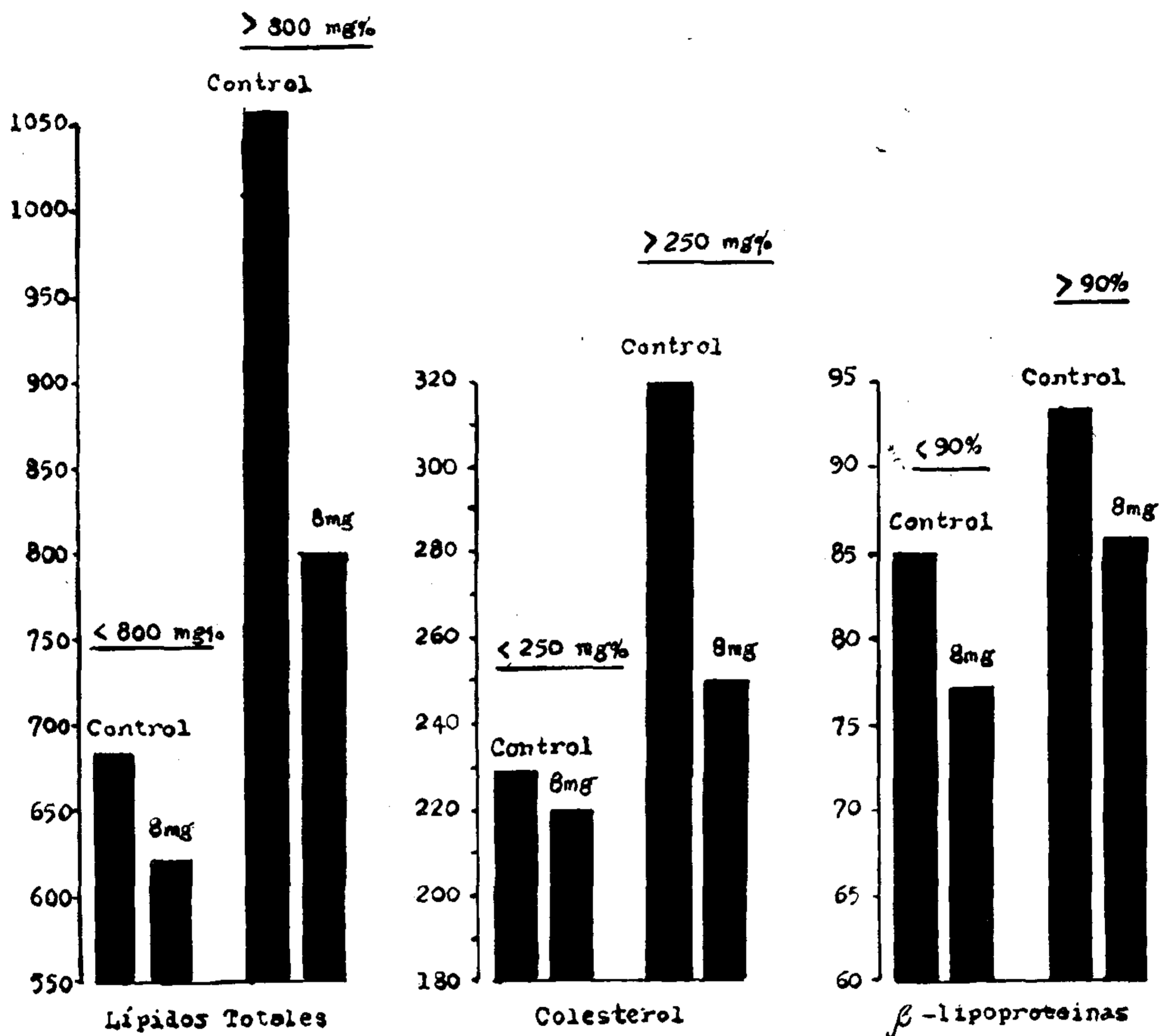


GRAFICO Nº 4

- a) Lípidos totales : 6 casos con niveles inferiores a 800 mg %, y 7 con niveles superiores.
 b) Colesterol : 7 casos con menos de 250 mg %, y 6 con cifras mayores.
 c) Betalipoproteinas: 6 casos con cifras menores de 90 %, y 7 con cifras mayores (considerando la relación entre alfa lipoproteinas y betalipoproteinas en por ciento).

A esta dosis de 8 mg diarios es también neta, para los lípidos totales y el colesterol, la diferencia de efectos según el nivel inicial. Esta diferencia no se observa en las betalipoproteinas cuyo descenso con la medicación fue muy moderada.

respectivamente); ningún enfermo presentó aumento significativo de la frecuencia cardíaca.

Presión arterial: en general no varió, aunque un paciente ligeramente hipotiroideo aumentó su tensión arterial de 140/90 a 180/100.

Irigación coronaria: 3 pacientes coronarios con antecedentes de angor de esfuerzo presentaron una intensificación marcada del mismo, y un paciente hipotiroideo sin ningún antecedente previo de esclerosis coronaria, presentó angor de esfuerzo durante la medicación, objeti-

vando así una coronariopatía preexistente aún no manifestada; 2 de estos 4 pacientes (uno de ellos, este último), debieron interrumpir el tratamiento por la intensidad del angor, mejorando ostensiblemente el cuadro a los pocos días. Este empeoramiento de la irrigación coronaria fue importante, llegando a constituir, en un caso, una obstrucción coronaria aguda, obligando al tratamiento respectivo. Este paciente, sometido a una dieta normal no hipercolesterolémica, había recibido solo 4 mg diarios durante 14 días.

Un párrafo especial merece un pacien-

AGENTES HIPOCOLESTEROLÉMICOS (1950 a 1961)

Aminopterin	Ácido nicotínico
Extracto antishock	Pancreatina
Avidin	Parital (SAA)
Aguagates	Ácido p-aminosalicílico
Benzmalacene	Salicilamida p-hidroxifenil
Betaína	Fenotiazinas
Resinas secuestradoras de bilis	Ácido feniletil acético
Extracto de cerebro	Amida del 2-fenil-n-ácido butírico
Colina	Fenilpolisiloxane
Aceite de maíz	Ácido fenilpropiónico
Aceite de semilla de algodón	Hesperidina fosforilada
Cisteína	Colina inositol-polisorbato 80
Extracto pancreático desproteinizado	Tiocianato de potasio
Dietanolamina	Ácido 3-piridinacético
Diiotanolamina	Piridoxina
Ácido diiotiroacético	Quercitina
Esteroles de soya esterificados	Aceite de Cártamo
Ácido etilenediaminotetraacético	Sitosteroles
Estrógenos	Salicilato de sodio
Eter	Tiroxina (dextro y levo)
Galogen	Triidotironina (dextro y levo)
Mucina gástrica	Ácido triiodotiropropionico
Extracto de corazón	Triparanol, (Mer-29)
Heparina	Irradiación ultravioleta
Hiaralazena	Vanadio
Inositol	Vitamina E
Ioduros	16-alfa-clorestero-3-metil-éter
Lecitina	17-alfa-metil-19-nortestosterona
Ácido linoleico	Androsterona
Ácido linolenico	Δ -4-colestenone
Sulfato de magnesia	Dihidrocolesterol
Metionina	Hidrocortisona
Neomicina	Isocolesterol

Moses, C., Angtolog, 1962, 13, 59.

CUADRO N° 1

te que presentó lipotimias a repetición durante el tratamiento obligando a suspenderlo, con la desaparición posterior de las mismas. Hemos considerado estas lipotimias como producto de una deficiente irrigación coronaria, por el antecedente del enfermo, que durante la realización de un electrocardiograma de esfuerzo presentó una lipotimia acompañada de netas alteraciones electrocardiográficas.

Efecto sobre el metabolismo —

De los 3 pacientes mixedematosos in-

cluidos en esta serie, 2 de ellos obtuvieron una importante mejoría de su cuadro hipotiroideo. El tercer paciente cuyo mixedema era suave no mostró modificaciones de su cuadro clínico, pudiendo deberse esto a la poca duración del tratamiento, ya que un marcado aumento de su angor de esfuerzo obligó a suspenderlo.

Efecto sobre el electrocardiograma —

En 3 casos los signos de isquemia de miocardio empeoraron notoriamente. En 2 casos con mixedema, las curvas electro-

D-TIROXINA — PORCIENTO DE DESCENSO DE LOS LIPIDOS

Diferencias según las cifras iniciales

		4 mg diarios		8 mg diarios	
		Nº casos	% de descensos	Nº casos	% de descensos
	<i>Totales de casos</i>	17	14 %	13	19 %
LIPIDOS	Casos con cifras iniciales menores de 800 mg%	8	7 %	6	9 %
TOTALES	Casos con cifras iniciales mayores de 800 mg%	9	18 %	7	24 %
	<i>Totales de casos</i>	17	10 %	13	13 %
	Casos con cifras iniciales menores de 250 mg%	8	0 %	7	4 %
COLESTEROL	Casos con cifras iniciales mayores de 250 mg%	9	17 %	6	22 %
	<i>Totales de casos</i>	17	0,1 %	13	9 %
β - LIPO.	Casos con cifras iniciales menores de 90%	9	+ 3 %	6	9 %
PROTEINAS	Casos con cifras iniciales mayores de 90%	8	3 %	7	8 %

CUADRO Nº 2

cardiográficas patológicas que presentaban, inclusive el caso en que hubo que interrumpir el tratamiento por la aparición del angor, mejoraron en forma ostensible. En un paciente apareció una extrasistolia auricular y en otro una extrasistolia ventricular. Un enfermo con esclerosis coronaria presentó una fibrilación auricular persistente, y otro, con hipercolesterolemia primitiva, sufrió una taquicardia paroxística supraventricular que obligó a suspender el tratamiento.

DISCUSIÓN

Ya hemos visto al analizar los resultados que la administración de una dieta rica en grasas no provocó un aumento muy significativo de la tasa de los lípidos en sangre, ya que si bien se consiguió un moderado aumento de los lípidos totales, no fue así en lo que se refiere al colesterol y a las betalipoproteínas, las cuales se elevaron en forma mínima. En esto coincidimos con los trabajos de Stutman y

col.¹³ y de Keys¹⁴ que tampoco obtienen aumentos significativos de los lípidos en sangre con la administración de regímenes hipergrasos. Es aparentemente notorio, entonces, que no existe una relación directa entre la ingestión de grasas y el aumento en la concentración de los lípidos sanguíneos. Si bien este tipo de dieta es capaz de elevar moderadamente los lípidos sanguíneos, deben existir otros mecanismos reguladores cuya falla provoca los aumentos importantes observados en la clínica.

En lo que se refiere a la acción calorigénica e hipermetabólica de la dextrotiroxina, numerosos trabajos experimentales muestran que es muy inferior a la del isómero levógiro. Así, Greene y col.⁹, y R. G. Tucker¹⁵ señalan que la actividad calorigénica de la dextrotiroxina es diez veces más débil que la levotiroxina; Boyd y Oliver¹⁶ para aumentar en la rata el consumo de O₂ en un 50% requieren una dosis de dextrotiroxina 33 veces superior a la levotiroxina; y Cuthbertson y col.¹⁷

que estudian el poder de ambas drogas para inhibir el bocio provocado por la administración de tiouracilo, comprueban que se requiere una dosis cinco veces superior del isómero dextrógiro. En el terreno clínico existe un consenso general entre los autores de que, a las dosis empleadas habitualmente la acción calorigénica e hipermetabólica de esta droga es mínima⁹⁻¹⁵⁻¹⁸⁻¹⁹. En este sentido nosotros tampoco observamos mayores modificaciones en la frecuencia del pulso, habiendo descenso de peso en solo 2 casos, y moderado efecto hipertensor en uno solo. Sin embargo, 2 de nuestros pacientes, mixodermatosos, mejoraron notablemente con dosis de 8 mg, tanto de su cuadro clínico como sanguíneo. Esto está de acuerdo con los trabajos de Hollister y Arons²⁰, y de Best y Duncan²¹ quienes también observan que la dextrotiroxina produce cierto efecto hipertiroideo. Por consiguiente, la acción calorigénica e hipermetabólica de esta droga, si bien es muy moderada, es real y existe, obligando a ser prudentes en su dosificación sobre todo teniendo en cuenta la variabilidad de la respuesta individual.

En lo que respecta a la influencia de la dextrotiroxina sobre la angina de pecho, existe una gran disparidad de opiniones. Sobre un total de 83 casos de angor referidos por 5 autores (Moses²², Cohen²³, Owen¹⁹, Hoff²⁴ y Winters²⁵), 19 empeoraron, o sea aproximadamente el 23%. De los 14 casos de Winters y Solloff²⁵ empeoraron 9, o sea el 64%; en cambio, de los 65 casos de Padilla y col.²⁶ ninguno empeoró y 17 mejoraron. De nuestros 17 casos, 13 tenían manifestaciones de aterosclerosis coronaria, y en 3 de ellos empeoró la angina de pecho; además, una enferma con ligero hipotiroidismo y sin manifestaciones previas de aterosclerosis coronaria desarrolló un angor de esfuerzo a los 12 días de tomar 8 mg de la medicación mejorando rápidamente a los 3 días de suspenderla; dos meses después, reapareció el angor a los 15 días de tomar 4 mg, desapareciendo de nuevo al suspender la droga. Winters²⁵ refiere 2 casos similares, en los que el angor aparece a los 7 y 21 días de iniciar el tratamiento. Uno de nuestros enfermos, que citamos como sufriendo durante el trata-

miento una obstrucción coronaria aguda, llegó a presentar dolores subintrantes en reposo y muy acentuados signos de isquemia de miocardio en el electrocardiograma; a pesar de la supresión de la droga el cuadro persistió. Cuatro meses después, desapareció el angor en reposo y se esfumaron casi completamente los signos electrocardiográficos de isquemia aguda. Sin embargo, la tolerancia al esfuerzo que era de 400 a 500 metros de marcha a paso normal desde hacía 9 años, se redujo considerablemente, apareciendo angor al mínimo esfuerzo. Esta situación persistió varios meses, sufriendo finalmente, un año después de suspendida la dextrotiroxina un infarto de miocardio con edema agudo de pulmón, falleciendo de síncope a las 24 hs. En las series de Hoff²⁴ Hollister²² y Winters²⁵ se citan, durante el tratamiento, 5 casos de infarto de miocardio, 2 de ellos fatales. Naturalmente, es difícil establecer una relación de causa a efecto entre la medicación y la producción de la trombosis coronaria en estos casos.

Respecto a la agravación de la angina de pecho, sin que la droga demuestre, aparentemente, efecto calorigénico en estos casos, Winters²⁵ recuerda que la levotiroxina estimula la enzima peroxidasa y de este modo aumenta la velocidad de oxidación de la adrenalina y noradrenalina, lo que se traduce por un aumento de la respuesta a estas catecolaminas. Por otra parte, por medio de la experimentación animal en los últimos años Dunne y Tapley²⁷, estudiando el consumo de O₂ en varios tejidos, y Tapley y col.²⁸ observando la concentración de la dextrotiroxina y la levotiroxina en los distintos tejidos de la rata, llegan a la conclusión de que ambos isómeros ejercen un mayor efecto estimulante sobre el metabolismo del músculo cardíaco que sobre el diafragma, hígado o riñón, lo cual podría ser una explicación del por qué estas drogas pueden causar angor o aumentarlo en enfermos con cardiopatía coronaria.

Acción sobre los lípidos —

Los diversos autores que se ocuparon del tema obtienen francos descensos de la colesterolemia con la administración de dextrotiroxina (Winters²⁵, Goyette²⁹, Moses²², Padilla²⁶, Owen³⁰, Cohen²³⁻³¹, Bernstein³², Schneeberg³³ y Jones³⁴) con

niveles que oscilan del 20 al 33%, recalando Winters²⁵ y Cohen²³ que el descenso de la colesterolemia es tanto más acentuado cuanto más alto era el nivel inicial; así Starr³⁵ consigue una reducción de un 35% para un promedio inicial de 490 mg%. Winters²⁵ también comenta que el efecto es especialmente notable en el mixe-dema, lo cual ha sido corroborado en uno de nuestros pacientes.

En nuestra serie, globalmente considerada, los resultados han sido aparentemente poco significativos, pues los descensos obtenidos fueron inferiores a los arriba mencionados; así, para los lípidos totales fue de solo 19%, para el colesterol 13%, y para las betalipoproteínas 9%, y esto tomando solamente en cuenta los 13 casos que recibieron 8 mg diarios de droga. Esta aparente disparidad se explica debido a que no todos nuestros pacientes comenzaron el tratamiento con cifras previas elevadas. Ya vimos que al dividir los pacientes en dos grupos, aquellos que tenían cifras relativamente elevadas en el control inicial obtuvieron un descenso promedio muy similar a los de los demás autores. Así, para los lípidos totales, se consiguió un descenso del 24%, para el colesterol del 22%, y para las betalipoproteínas de solamente 8%, siempre tomando en cuenta los casos que recibieron 8 mg. Con 4 mg los resultados promedios fueron inferiores. Sin embargo, considerando los casos aisladamente, algunos enfermos obtuvieron descensos similares tanto con 4 como con 8 mg. Esto concuerda con lo expresado por Moses²², Bernstein³², Starr³⁶ y Schaeffer³⁷. Llama la atención el poco efecto observado con respecto a las betalipoproteínas no estando esto de acuerdo con lo mencionado por Moses²², Jones³⁸ y Gregoire³⁹, quienes obtuvieron descensos significativos de las mismas.

Mecanismo de acción de la dextrotiroxina

Los estudios realizados por Kritchevsky⁴⁰, mediante la experimentación animal, permiten arrojar alguna luz sobre el mecanismo de acción de la droga. Este parece consistir fundamentalmente en aceleración de la biosíntesis hepática del colesterol, y, al mismo tiempo, en estimulación de los procesos de degradación y ex-

creción del mismo a través del intestino (bajo la forma de ácido cólico). La biosíntesis del colesterol está acelerada en los estados hipertiroideos y disminuida en los hipotiroideos. El lugar donde se efectuaría aquella aceleración parece encontrarse en algún sitio de esta biosíntesis, situado entre la Acetyl Co A y el ácido mevalónico. Bajo la acción de la tiroides desecada, de la levotiroxina y de la dextrotiroxina habría un aumento de cinco veces en la aceleración de esta síntesis. Rosenman y col.⁴¹ inyectando plasma de rata hipercolesterolémica en ratas normales hipertiroideas e hipotiroideas, encontraron que a las 6 hs., solo el 4.4% del colesterol inyectado estaba presente en el plasma de las ratas hipertiroideas, el 28.8% en el de las ratas normales y el 40.3% en las ratas hipotiroideas. Estos hechos sugieren que la acción hipocolesterolémica de las sustancias tiroideas activas puede ser explicada por la velocidad aumentada de desaparición del colesterol (catabolismo y excreción). Según Rabinowitz y col.⁴² el colesterol marcado con C¹⁴ desaparece del plasma con una rapidez dos o tres veces mayor durante la acción de la dextrotiroxina, aumentando la excreción del colesterol como un ácido biliar. También Hoobler y col.⁴³, en estudios experimentales con C¹⁴, demuestran el aumento de la excreción fecal del colesterol durante el tratamiento con la droga. Finalmente, comparando ambos isómeros, es decir, la levo y la dextrotiroxina, ambas se concentran en el hígado, músculo esquelético, cerebro, piel y miocardio; pero mientras la levo se concentra en mayor cantidad, aumentando al mismo tiempo el consumo de O₂ en el músculo esquelético, cerebro, piel y miocardio, la dextrotiroxina se encuentra más concentrada en el hígado, influyendo en mayor proporción sobre la regulación hepática del colesterol plasmático. Esto ayudaría a explicar la disociación entre los buenos efectos hipocolesterolémicos y el poco efecto sobre el metabolismo general alcanzado por el isómero dextrógiro (Best y Duncan²¹, Tapley y col.²⁸).

Conclusión —

No hay duda por las experiencias realizadas por todos los autores y por nos-

otros mismos, que la dextrotiroxina es una droga útil para reducir la tasa de los lípidos en sangre. Como la mayoría de los autores aceptamos que la corrección de la perturbación del metabolismo lípido tiene significación en la profilaxis y tratamiento de la aterosclerosis, pero no debemos olvidar que ello no es todo, ni se reduce simplemente al descenso de la co-lesterolemia.

La droga puede provocar la agravación del angor, en cuyo caso el tratamiento debe interrumpirse, aunque puede, a veces, administrarse nuevamente en menor dosis (2 mg), después de transcurrido un tiempo prudencial. Esta dosis puede ser aumentada muy lentamente si fuese necesario y si no reapareciera el angor, lo cual significa que estos enfermos deben ser cuidadosamente vigilados.

RESUMEN

- a) En 17 pacientes la d-tiroxina provocó un significativo descenso de los lípidos totales y del colesterol, a pesar de que 11 de ellos recibieron durante el tratamiento un régimen hipercolesterolémico (1925 mg de colesterol en las 24 hs). El descenso de las betalipoproteínas fue menos importante.
- b) La reducción fue más acentuada en aquellos pacientes que presentaron, antes del tratamiento, cifras elevadas de los lípidos totales y del colesterol.
- c) El promedio del descenso fue más franco con 8 mg de d-tiroxina que con 4 mg, aunque ello no se cumplió en todos los casos.
- d) No se observó efecto hipermetabólico excepto en los casos que presentaban previamente hipotiroidismo.
- e) En los pacientes que sufren de angina de pecho la medicación es potencialmente peligrosa, por lo cual debe comenzarse con dosis pequeñas (2 mg) y aumentar lentamente si es necesario y si la droga es bien tolerada.

BIBLIOGRAFIA

1. Gofman J. W., Lindgren F. T., Elliot H. A., Mantz W., Hewitt J., Strisower B., Hering V. y Lyon T. P.: *Science*, 1950, **111**, 166.
2. Gofman J. W., Lindgren F. T., Elliot H. A., Mantz W., Hewitt J., Strisower B., Hering V., Lyon T. P., Elliot H. A. y Strisower B.: *Circulation*, 1950, **2**, 161.
3. Lindgren F. T., Elliot H. A. y Gofman J. W.: *J. Phys. and Colloid. Chem.* 1951, **55**, 80.
4. Turner K. B.: *J. of Exper. Med.*, 1933, **58**, 115.
5. Gross J. y Pitt-Rivers R.: *Biochem. J.* 1953, **53**, 645.
6. Lerman J. y Pitt-Rivers R.: *J. Clin. Endocrinol.*, 1955, **15**, 653.
7. Rall J. E., Pearson O. H., Lipsett M. B., Rawson R. W.: *J. Clin. Endocrinol.*, 1956, **16**, 1299.
8. Oliver M. F. y Boyd G. S. *Lancet*, 1957, **1**, 124.
9. Greene R. y Farran H.: *Britt. Med. J.*, 1958, **2**, 1057.
10. Kunkel H. G., Ahrens E. H. (Jr.) y Eisenmeyer W. J.: *Gastroenterology*, 1948, **11**, 499.
11. Varlev H.: *Métodos de análisis clínicos y su interpretación bioquímica*. Editorial Tecnos. S. A. Madrid, 1961.
12. Akiyoshi T. H. y Gerszten A.: *Atlas de diagramas electroforéticos*. Editorial Ar-técnica. Buenos Aires, 1962.
13. Stutman L. J., George M., Gottsch L. C. y Gertler M. M.: *Am. J. of Med. Sc.*, 1961, **242**, 736.
14. *Aterosclerosis y enfermedad coronaria. Simposium internacional*. Editorial Inter-americana. México, 1960.
15. Tucker R. G.: *Angiology*, 1962, **13**, 85.
16. Boyd G. S. y Oliver M. F.: *Endocrin.* 1960, **21**, 25.
17. Cuthbertson W. F. J., Elcoate P. V., Ireland D. M., Mills D. C. B. y Shearley P.: *J. Endocrin.*, 1960, **21**, 45.
18. Starr P.: *Angiology*, 1962, **13**, 55.
19. Owen W. R., Owens J. C. y Neely W. B.: *Angiology*, 1962, **13**, 75.
20. Hollister L. E. y Arons W. L.: *Ann. of Intern. Med.*, 1962, **56**, 570.
21. Rest M. M. y Duncan C. H.: *Circulation*, 1961, **24**, 58.
22. Moses C., Jablonski J. R., Sunder J. H. y Katz L. B.: *Am. J. of Med. Sc.*, 1962, **244**, 731.
23. Cohen B. M. y Bindleglass I. L.: *Clin. Med.*, 1960, **7**, 1781.
24. Hoff H. R., Sperber R. J., Fisch S. y De Graff A. C.: *Angiology*, 1962, **13**, 94.
25. Winters W. L. y Soloff L. A.: *Am. J. of Med. Sc.*, 1962, **243**, 458.
26. Padilla T., Padilla T. (h.), Padilla M. A. y Padilla L. T.: *El Día Médico*, 1962, **88**, 2318.
27. Dunne P. B. y Tapley D. F.: *Nature*, 1960, **185**, 622.
28. Tapley D. F., Davidoff F. F., Hatfield W. B. y Ross J. E.: *Am. J. Physiol.*, 1959, **197**, 1021.
29. Goyette E. M. y Saad A.: *Angiology*, 1962, **13**, 89.
30. Owen W. R., Neely W. B. y Owens J. C.: *J.A.M.A.*, 1961, **178**, 1036.

32. Bernstein A. y Simón F.: *Angiology*, 1962, 13, 79.
 33. Schneeberg N. G., Herman H. Menduke E. y Altschuler, N. K.: *Ann. of Intern. Med.*, 1962, 56, 265.
E. y Altschuler N. K.: *Ann. of Intern.*
 34. Jones R. J.: *Circulation*, 1959, 20, 979.
 35. Starr P.: *Clin. Med.*, 1960, 7, 2033.
 36. Starr P.: *J. Clin. Endocrinol.*, 1960, 20, 116.
 37. Schaeffer W. E., Jr., y Cady J. B.: *Guthrie Clinic. Bull.*, 1961, 31. 14.
 38. Jones R. J.: *Sodium D-Thiroxine Symposium*, Chicago, Illinois, 1959.
 39. Gregoire P. E.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 1961, 91, 1017.
 40. Kritchevsky D.: *Metabolism*, 1960, 9, 984.
 41. Rosenman R. H., Byers S. O. y Friedman M.: *Clin. Endocrinol.*, 1952, 12, 1287.
 42. Rabinowitz J. L., Rodman T. y Smolinsky T. L.: *Angiology*, 1962, 13, 319.
 43. Hoobler S., Colwell C. y Beierwaltes W. H.: *Symposium on Sodium D-Thyroxine*. Chicago, Illinois, 1959.
-