

TEMAS DE ACTUALIDAD

EL TIOURACILO EN EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO Y DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA *

por los doctores

BLAS MOIA y JULIO BRONSTEIN

En 1934, un grupo de autores estadounidenses propuso el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la angina de pecho irreductibles, mediante la tiroidectomía total¹. Se partía para ello de la base de que, gracias a la anulación de la actividad tiroidea así determinada, se podría disminuir las demandas metabólicas del cuerpo al corazón insuficiente o mal irrigado y al mismo tiempo se conseguiría una menor sensibilidad del corazón a la adrenalina², o una disminución en la eficiencia del mecanismo tiro-adrenal con menor liberación de adrenalina³, hechos éstos, al parecer, importantes en la génesis de la angina de pecho.

Aunque los resultados fueron al principio muy alentadores la evolución posterior acalló muy pronto los entusiasmos y tal operación no tardó mucho tiempo en caer en el olvido.

Las mismas bases fisiopatológicas han sido últimamente invocadas para justificar otro intento terapéutico, el de reducir la actividad metabólica y disminuir la sensibilidad del miocardio a la adrenalina mediante la administración de derivados tiouracílicos.

Trabajando independientemente, Raab⁴ y Ben-Asher⁵ publicaron en 1945 los primeros resultados, aparentemente muy halagadores y promisoros, como lo fueron también los de la tiroidectomía total.

Raab⁴, después de pasar en detallada revista todos los hechos que demuestran el importante papel desempeñado por la adrenalina en la génesis del dolor anginoso, así como el de la tiroxina para sensibilizar el miocardio a la acción de esta hormona, propone sustituir la tiroidectomía total por el tiouracilo, teniendo para ello en cuenta que después de los estudios de Astwood⁶ ha quedado demostrado que dicha droga suprime selectivamente la formación de tiroxina en la glándula tiroides. La base teórica de esta sustitución se

* Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe". Hospital Ramos Mejía. Buenos Aires.

apoyaría además en el hecho de que la sensibilidad del corazón a la adrenalina disminuye notablemente tanto en las ratas ⁷, como en el hombre ⁸, si se las trata previamente con tiouracilo.

Sin embargo, esta menor sensibilidad del corazón a la adrenalina, por disminución de la actividad tiroidea no ha podido ser confirmada por otros autores ^{9, 10, 11, 12}.

Utilizando dosis de ataque desde 1.2 g. (1 caso) a 0.40 g. para continuar luego con 0.10 g. diarios como dosis de mantenimiento administrada durante largo tiempo pero intercalando períodos de descanso durante los cuales, sin conocimiento del enfermo se sustituía en algunos la droga por placebo, trata 10 enfermos con síndrome anginoso más o menos severo. Obtiene 8 mejorías. En 3 de 4 casos muy severos, desaparecen totalmente los ataques anginosos; en otros 3, los ataques son menos frecuentes e intensos, no mejorando otro sino después de la radioterapia suprarrenal y siendo muy pobre el beneficio en el octavo. Dos más murieron por infarto de miocardio durante el tratamiento sin haber obtenido mejoría alguna. Los éxitos estuvieron en relación con el descenso del metabolismo basal, no mejorando aquellos enfermos en los cuales el metabolismo no descendió. Se observó la aparición de manifestaciones mixedematosas y la colesterolemia aumentó mientras existía hipometabolismo. En 2 casos, las alteraciones electrocardiográficas tendieron a normalizarse.

Cuando, sin conocimiento del paciente, se reemplazó el tiouracilo por drogas anodinas (placebo), las recurrencias no tardaron en presentarse, mientras las cifras del metabolismo tendían a normalizarse.

Las mejorías clínicas empezaron a manifestarse entre 10 y 40 días después de iniciada la administración de la droga, acortándose el intervalo, cuando se readministraba el tiouracilo, después de un período de interrupción.

Ben-Asher ⁵ publicó en la misma época los primeros resultados en 8 pacientes similares, extendiendo luego su experiencia a 37 pacientes en 1946. Los resultados finales, aunque menos brillantes, son también muy alentadores: beneficios en el 67 % de los casos, siendo ligeramente superiores y algo más precoz la iniciación de la mejoría en los que recibieron una dosis inicial diaria de 0.60 g., que en aquellos que recibieron 0.40 g. (3 y 3.9 semanas, respectivamen-

te). Además de la mejoría clínica se observó una mayor tolerancia a la prueba del ejercicio, siendo prácticamente sin importancia los cambios electrocardiográficos ya que, en algunos, T disminuyó de altura y en otros, aumentó, no observándose la disminución de voltaje característica del mixedema.

Discrepa Ben-Asher con Raab en cuanto no encuentra relación directa entre los éxitos y el descenso del metabolismo basal, ya que, aún en casos en que apareció mixedema, pudo faltar la mejoría. El colesterol aumentó invariablemente.

En 5 enfermos apareció fiebre durante los primeros días de iniciación del tratamiento y en tres apareció neutropenia, durante el 4º mes, normalizándose las cifras tan pronto como se interrumpió la droga. Concluye el autor que las dosis iniciales más pequeñas de tiouracilo son casi tan efectivas como las mayores, pudiendo ocurrir reacciones tóxicas con ambas y que el tiouracilo es una droga de valor en el tratamiento de la angina de pecho.

Siguiendo a estas descripciones iniciales, Scherf¹³ encuentra eficaz al tiouracilo en el tratamiento del dolor anginoso y las crisis hipertensivas observadas en los casos de estenosis e insuficiencia aórticas. Desaparecieron tanto los ataques de dolor nocturno como el angor de esfuerzo. Las mejorías aparecieron más precozmente que lo señalado por Raab y no encontró tampoco relación entre los descensos del metabolismo basal y la mejoría clínica.

Llama la atención, sin embargo, la evolución de los tres enfermos tratados: la primera, cuya insuficiencia cardíaca moderada había sido fácilmente dominada por la digital y los diuréticos, desarrolló después de interrumpida la segunda serie de tratamiento con tiouracilo, una avanzada insuficiencia cardíaca con gran anasarca rebelde a todo tratamiento y la enferma sucumbió 4 meses después de finalizada dicha segunda serie de tratamiento que duró 21 días. El segundo enfermo fué tratado durante tres semanas; interrumpida la droga el dolor no tardó en reaparecer y el enfermo, que sufría de dolores precordiales desde 6 años atrás, murió repentinamente en un ataque, pocas semanas después, de interrumpido el tratamiento. El tercer caso, similar al anterior, con dolores anginosos desde muchos años atrás, sucumbió seis meses después de la última serie de tiouracilo.

También se han señalado éxitos con el uso de esta droga para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los casos en que los recursos habituales son poco eficaces.

Sanabria ¹⁵, a pesar de los fracasos de Astwood, trató desde 1944, aún antes de conocer la publicación de Raab, varios casos de insuficiencia cardíaca, algunos con síndrome anginoso. Sólo obtuvo buenos resultados en 4, tanto sobre la insuficiencia cardíaca como sobre el cuadro anginoso. En todos ellos el metabolismo basal bajó pero no precozmente sino después de varias semanas. Se produjeron dos reacciones tóxicas.

Sharpey-Schafer ¹⁴ presenta también un completo estudio sobre 12 pacientes. Siete de ellos eran valvulares o hipertensos con insuficiencia cardíaca y volumen minuto bajo; los otros cinco eran pulmonares con insuficiencia cardíaca y volumen minuto elevado. Midiendo la presión auricular derecha y el volumen minuto por cateterización cardíaca y calculando el trabajo cardíaco (volumen minuto \times presión arterial), llega a la conclusión de que en gran número de casos se obtienen netas modificaciones favorables de las condiciones hemodinámicas. En la mayoría de los enfermos el volumen minuto no se modificó, pero se ve que pudo mantenerse con menor presión venosa y si se lo relaciona con el consumo de O_2 resulta evidente un aumento relativo del mismo.

De acuerdo con los resultados obtenidos, llega a la conclusión de que con el 2-tiouracilo se puede, no sólo mejorar la insuficiencia cardíaca sino prolongar la vida de los pacientes. Sin embargo, de la lectura del cuadro, donde consigna los datos fundamentales de sus enfermos, se ve que la mayoría murió pocos meses después del tratamiento, y que las mejorías clínicas son muy escasas y transitorias.

En el mismo sentido, Battro y colab. ¹⁶, sobre 7 insuficientes cardíacos sin hipertiroidismo sólo obtienen mejoría en uno tratado exclusivamente con tiouracilo, fracasando la asociación del mismo a los recursos habituales en los otros seis. En los casos de insuficiencia cardíaca con hipertiroidismo, desapareció o mejoró mucho la insuficiencia cardíaca con el tratamiento preoperatorio por tiouracilo. Sobre 6 casos de angina de pecho con hipertiroidismo, la mejoría fué manifiesta en 5; en el sexto, en el que también había fracasado la alcoholización de los ganglios dorsales simpáticos y la irradiación

suprarrenal, el tiouracilo resultó también ineficaz. Los autores atribuyen la falta de éxito en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sin hipertiroidismo, al hecho de no haber podido lograr en dichas observaciones un estado de hipotiroidismo.

Al lado de estos resultados poco alentadores deben consignarse los del concienzudo estudio realizado por DiPalma y MaGovern¹⁷, quienes en 1946 resumen sus observaciones comenzadas en 1944. Tratan 8 enfermos anginosos, seis de los cuales con infarto de miocardio previo, seguidos todos durante un largo tiempo de evolución. Los resultados fueron pobres en 5, mediano en 1, bueno en 1 y excelente en 1. Se usaron dosis medias iniciales de 0.60 g. aunque en un caso se llegó a 1.20 g. Cuatro pacientes fueron tratados durante más de 1 año.

Del estudio realizado se desprende claramente que la depresión del metabolismo basal disminuye el dolor precordial, sobre todo si las cifras son inicialmente elevadas. Para obtener estos buenos resultados es necesario, en general, llegar a los niveles del mixedema. No hay, sin embargo, una relación directa absoluta. Así, un anginoso con + 55 que descendió a - 35 % tuvo un resultado bueno, mientras que uno con + 25 que descendió a - 15 % tuvo un resultado excelente. En uno que de - 10 descendió a - 20 % mejoró sólo transitoriamente, y en otro que de + 9 redujo a - 11 % no mostró cambios favorables.

El hecho de que la depresión del metabolismo mejore algunos casos de síndrome anginoso no significa, sin embargo, que se favorezca la circulación coronaria, pues es bien sabido que en estas condiciones disminuye el volumen minuto y el sanguíneo y se hace más lento el caudal periférico. Lo que pasa, en realidad, es que toda la actividad del individuo disminuye y, por lo tanto, al reducirse las demandas al corazón mal irrigado, el individuo se ve forzado a vivir dentro de los límites de capacidad funcional que posee el miocardio para el esfuerzo.

Aun descontando los manifiestos efectos tóxicos de esta droga, los inconvenientes para conseguir buenos resultados son múltiples; en primer lugar, es difícil disminuir en forma manifiesta la actividad de la tiroides normal por el tiouracilo, sobre todo cuando se parten de niveles metabólicos próximos a 0. Además, dicha droga debe ser administrada crónica e ininterrumpidamente, porque cuan-

do se interrumpe, la sintomatología no tarda en reaparecer. Y nadie ha demostrado que la hipercolesterolemia así originada y mantenida sea inocua para las arterias coronarias crónicamente enfermas. Finalmente, el peligro mayor, fuera de las conocidas reacciones tóxicas, es el de la retención de agua. Esto no pueden ignorarlo todos aquellos que hayan usado la droga. DiPalma y MaGovern relatan el caso de un cardíaco edematoso, normalizado gracias al uso de diuréticos mercuriales y reducción de sodio y flúidos, en el que, bastó agregar 0.60 g. de tiouracilo diarios para que seis días después apareciera manifiestamente edematoso y tuviera un ataque de edema agudo de pulmón. Ya hemos señalado, por otra parte, lo que pasó con la primera enferma de Scherf.

Por nuestra parte, hemos observado un caso en el cual la droga producía edemas generalizadas, aún de párpados, que aparecían y desaparecían con la administración e interrupción de los derivados tiouracílicos considerados hoy como menos tóxicos. Además, nuestra experiencia concuerda en general bien con la de DiPalma y MaGovern, habiendo observado no sólo reiterados fracasos en el tratamiento de la angina de pecho e insuficiencia cardíaca, sino también la coincidencia de la muerte repentina, en valvulares aórticos anginosos, poco tiempo después de mejorados o no con el tiouracilo, como sucedió en los casos de Scherf.

En conclusión, podemos decir que el tiouracilo no debe usarse como medicación de rutina en la angina de pecho o insuficiencia cardíaca. Que sólo es útil en algunos casos seleccionados, sobre todo cuando el metabolismo basal está inicialmente elevado. Que durante la cura debe ejercerse muy estrecha vigilancia para individualizar precozmente cualquier efecto tóxico secundario. Y, finalmente, que no deb insistirse con su uso cuando después de un tiempo prudencial no se obtengan mejorías clínicas manifiestas y duraderas.

En lo que se refiere al tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la retención de agua puede constituir uno de los inconvenientes de mayor importancia, por lo que es necesario proceder cautelosamente cuando exista el peligro de la aparición de un edema agudo de pulmón.

BIBLIOGRAFIA

1. *Moia B.* — Esta Revista, 1934, 1., 76.
 2. *Epinger E. C.* y *Levine S. A.* — "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1935, 31, 485.
 3. *Shambaugh P. H.* y *Cutler E. C.* — "Am. Heart J.", 1934, 10, 221.
 4. *Raab W.* — "J.A.M.A.", 1945, 128, 249.
 5. *Ben-Asher S.* — "Am. Heart J.", 1947, 33, 490.
 6. *Astwood E. W.* — "J..A.M.A.", 1943, 122, 78.
 7. *Raab W.* — "J. Pharmacol. and Exper. Therap.", 1944, 82, 330.
 8. *Raab W.* — Citado en 4.
 9. *Riseman J. E. F.*, *Gilligan D. R.* y *Blumgart H. L.* — "Arch. Intern. Med." 1935, 56, 39.
 10. *Stewart H. J.*, *Deitrick J. E.* y *Crane N. F.* — "J. Clin. Invest.", 1938, 17, 237.
 11. *Gibson J. G.* y *Harris W. H.* — "J. Clin. Invest.", 1939, 18, 65.
 12. *Di Palma J. R.* y *Dreyer N. B.* — "Endocrinol.", 1945, 36, 236.
 13. *Scherf D.* — Esta Revista, 1945, 12, 201.
 14. *Sharpey-Schafer E. P.* — "Brit. Med. J.", 1946, 888.
 15. *Sanabria A.* — "Cardiología", 1946, 11, 143.
 16. *Battro A.*, *Pietrafesa E. R.* y *Cenino E.* — "Rev. A.M.A.", 1947, 61, 761.
 17. *Di Palma J. R.* y *McGovern J. J.* — "Am. Heart J.", 1946, 32, 494.
-