

Dosis elevadas de Propiltiouracilo en el tratamiento del hipertiroidismo

Por los Dres.:

OSCAR MATEO DE ACOSTA(*) y CATALINA EIBENCHUTZ⁽¹⁾

El tratamiento definitivo del hipertiroidismo es la tiroidectomía subtotal o la administración de 1-131. Antes de la primera y en algunos casos antes de lo segundo, es necesario obtener un estado de eutiroidismo, lo que se logra con el uso fundamentalmente de las Tiocarbamidas (Propiltiouracilo, Metimazol o Tapazol, etc.). Nuestros objetivos con estos medicamentos son la administración de la dosis mínima necesaria para conseguir una mejoría clínica satisfactoria, con la menor frecuencia de reacciones secundarias indeseables y en el menor tiempo posible.

Inicialmente las cantidades que se usaban de Propiltiouracilo, eran alrededor de 75 a 100 mg. al día. Rápidamente la clínica demostró que se requerían 200-400 mg. diarios para obtener una respuesta satisfactoria en el bocio difuso tóxico o Enfermedad de Graves- Basedow-Parry y de 400 a 600 mg. en el bocio multinodular con hipertiroidismo dependiendo la dosis del tipo de bocio, su tamaño y toxicidad. Una experiencia similar se tuvo con el Meti- (*) (**)

mazol o Tapazol, así la dosis tle 15 mg. sugerida en un principio se observó que era inadecuada, siendo la dosis en el presente más comúnmente usada de 20 a 40 mg. al día. Con estas cantidades liemos obtenido buenos resultados, aunque la respuesta en algunos pacientes, especialmente aquellos con bocio multinodular con hipertiroidismo, bocio difuso de gran tamaño y/o muy tóxico, lia sido lenta y difícil de conseguir el eutiroidismo. No son pocos los casos que hemos recibido porque *no era posible* conseguir la desaparición de su toxicidad que hiciera el acto quirúrgico seguro.

En cuanto a las reacciones tóxicas, el uso durante años de las Tiocarbamidas, especialmente del Propiltiouracilo, indica que las reacciones tóxicas se ven aproximadamente en el 3^c/c de los casos y no parecen estar en relación con la magnitud de la dosis, pudiendo verse en pacientes después de ingerir las primeras tabletas (50-100 mg.), aunque puede decirse que a mayor dosis, mayor frecuencia de reacciones secundarias.

El presente trabajo sobre el uso de dosis elevadas de Propiltiouracilo surgió por los resultados negativos en el tipo de pacientes mencionado, los que con el uso de la dosis

(*) Profesor de Medicina Interna (Universidad de La Habana). Jefe de la Sección de Endocrinología del Hospital "Comandante Fajardo", Habana.

(**) Auxiliar de la Sección de Endocrinología del Hospital "Comandante Fajardo", Habana.

habitual de la medicación, no se compensan a pesar del tratamiento mantenido en ocasiones durante más de 3 ó 4 meses.

Entre nosotros lia habido poca experiencia previa con la administración de grandes dosis de las Tiocarbamidas en el tratamiento del hipertiroidismo, no así en el extranjero. Me Cullagh¹ observó que la respuesta de estos medicamentos, especialmente el Propiltiouracilo, era paralela al tamaño de la dosis, la dosis mínima que usó fue de 500 mg., notando que no había aumento en los efectos secundarios indeseables con la misma. Irwing² reportó que eran necesarios hasta 800 mg. de Propiltiouracilo al día, dependiendo del tamaño de la glándula, aunque con estas dosis en algunos casos no se obtuvo el eutiroidismo. Ya ellos especulaban si una dosis diaria de 1000 mg. sería tolerada y gi entonces habría una respuesta mejor en los casos resistentes, pero sin llegar a usarla. Otros autores Bowen y Lensner³, usaron alrededor de 800 mg. de Propiltiouracilo diariamente en pacientes con hipertiroidismo complicado con diabetes y reportaron que sólo en 4 de los 41 pacientes el control fue deficiente. Uno tuvo una granulopenia transitoria, y otro urticaria. Finalmente Bartels¹ de la Lahey Clinic reportó resultados muy alentadores con dosis superiores a 1000 mg. de Propiltiouracilo con una frecuencia de reacciones secundarias algo mayores, pero a expensas de localizaciones cutáneas con el mismo número de agranulocitosis.

Por todo lo anterior creimos que los casos que no respondían a la dosis habitual, se beneficiarían con el uso de dosis elevadas de Tiocarbamidas, especialmente de Propiltiouracilo, los que entre nosotros en general no siempre se usan al máximo de sus posibilidades. Elegimos el uso del Propiltiouracilo⁴, en lugar de Metiazol, porque con esta última droga, el porcentaje de reaccio

nes tóxicas aumenta cuando la dosis es superior a 40 mg. y el grado de vascularización y friabilidad de la glándula es mayor y la omisión en la ingestión de la dosis por uno o dos días, tiene más trascendencia, demorando el control más tiempo que cuando se toma Propiltiouracilo. Limitamos el uso del Propiltiouracilo en altas dosis a aquellos pacientes con bocio difuso o nodular de gran tamaño y/o toxicidad, o con complicaciones cardiovasculares importantes que hace necesaria una rápida obtención del estado de eutiroidismo⁵⁻⁶.

MATERIAL

Este reporte comprende 8 pacientes (6 casos con hipertiroidismo primario o Enfermedad de Basedow —4 mujeres y 2 hombres—, y 2 con bocio multinodular —2 mujeres y 0 hombres— con hipertiroidismo. La edad de los pacientes fluctuó entre 14 y 38 años.

Todos los pacientes escogidos tenían un hipertiroidismo severo, tres de ellos con marcada oculopatía, ninguno tenía enfermedad tiro-cardíaca.

El bocio en 6 de los casos pudo clasificarse entre cinco cruces y tres cruces y los otros dos cruces.

En ninguno se había podido conseguir el eutiroidismo a pesar del uso de dosis habituales de Tiocarbamidas durante 2.6 meses como promedio.

Todos estos pacientes recibieron más de 1000 mg. diarios de Propiltiouracilo (dosis máxima 1900 mg. al día) para lograr el eutiroidismo, durante un período de 3 a 120 días (promedio 31 días). En todos, menos en un caso, la medicación se empezó con dosis menores las que fueron inadecuadas para producir una rápida disminución de los síntomas, aumentándose entonces la droga a las cantidades mencionadas. Después que los pacientes mejoraron su toxicidad y

se consiguió un estado más cercano al eutiroidismo como preparación para su tratamiento definitivo (cirugía o terapia con 1-131) la cantidad se disminuyó. En todos se hizo periódicamente estudios de sangre periférica.

De estos pacientes, 6 fueron tiroidectomizados, recibiendo solución yodurada por dos o tres semanas antes de la operación. Un caso, por su poca edad (14 años) la operación se ha diferido, manteniendo el eutiroidismo durante un año con 400-600 mg. de Propiltiouracilo al día. En la actualidad lleva sin tratamiento 3 meses, sin recurrencia; seguramente será tiroidectomizada en el futuro cuando recaiga. El otro caso, conseguido el eutiroidismo espera turno para operarse.

Se comparó la respuesta de cómo ganaban de peso, reducían el pulso, caía el metabolismo basal, la impresión clínica general sobre la rapidez con que se obtuvo un estado capaz de llevar a cabo una tiroidectomía segura y la rapidez en el alivio de los síntomas de estos casos con los pacientes que reciben dosis menores.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Ciertos casos con hipertiroidismo tienen una respuesta lenta y deficiente a la medicación con Tioearbamidas, requiriendo un período mayor para conseguir resultados satisfactorios.

En los casos reportados, la respuesta fue algo más rápida y el alivio de los síntomas también fue decididamente mayor que cuando se usan las dosis habituales. Todos los pacientes respondieron a las grandes dosis después de no haberse podido conseguir el eutiroidismo con dosis menores, lo que confirma las observaciones de otros. Creemos que todos los pacientes con hipertiroidismo pueden responder favorablemente al Propiltiouracilo, si la dosis administrada es suficientemente alta y el tiempo

es suficientemente prolongado y que la dosis depende del tipo de bocio, tamaño y grado de toxicidad.

En algunos casos la respuesta fue rápida y dramática. En un solo caso (OMM) hubo un rash urticariano desarrollado a las 8 semanas de estar tomando Propiltiouracilo, el que desapareció cuando se suspendió la droga. Esta se volvió a dar después de 30 días de usar Metimazol y antihistamínicos. Ninguno hizo fiebre, ni diarrea, ni manifestaciones sanguíneas según los estudios hematológicos hechos periódicamente, no demostrándose ni aún leucopenia.

La agranulocitosis se ve en el 0.4% (entre la 2da. y 8va. semana y en los cursos subsiguientes entre la 1ra. y 3ra. semana), aparece bruscamente con fiebre, malestar, postración, dolor de garganta, infección. El tratamiento consiste en suspender la droga, reposo en cama, corticoides, antibióticos, nutrición adecuada y IK - 5 gotas al día.

El hacer conteo de leucocitos de rutina no es útil para predecir el posible establecimiento de una agranulocitosis⁷. Cuarenta y ocho horas después de un conteo normal puede encontrarse el cuadro completo de una agranulocitosis. Lo que sí es importante es hacer conteo siempre que el paciente se sienta mal y sobre todo si hay fiebre, astenia, malestar, dolor de garganta o evidencias de infección. Una vez resuelta la agranulocitosis sería peligroso el dar otro de los compuestos del grupo Tioearbaida, aunque se ha hecho por algunos sin complicaciones.

La leucopenia no siempre tiene importancia, sobre todo porque sabemos que es un signo que se ve en el 10% de los hipertiroidismos, con linfocitosis y granulopenia. No obstante deben vigilarse sabiendo que un por ciento de los casos de leucopenia terminan en agranulocitosis.

Los síntomas tóxicos de las Tiocarbamidas son (ver Tabla 1): artralgias, cefalea, vértigo, neuritis, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, rash urticaria- no, diarrea, tumefacción de las glándulas salivales, sequedad de la boca, edema, poliuria, mal sabor en la boca.

espasmos abdominales, hepatitis, somnolencia, psicopatías, agranulocitosis trombopenia y en ocasiones un cuadro que recuerda el lupus eritematoso. Con excepción del rash urticario, en estos casos no se observaron ninguna de estas reacciones.

TABLA 1
FRECUENCIA DE LAS REACCIONES

	Total (%)	Agranulocitosis (%)
Propiltiouracilo.....	3.3	0.4
Vletiltiouracilo	13.8	0.5
Metiinazol o Tapazol.....	7.1	0.1
Carbimazol o Neomercazol	1.9	0.8

Reacciones como fiebre o rash cutáneo, pueden exigir la suspensión del tratamiento. Para determinar si estas reacciones son específicas, lo mejor es disminuir o suspender la droga y ver la respuesta. A veces se puede cambiar una droga antitiroidea por otra y añadir antihistamínicos o corticoides y continuar con el tratamiento hasta obtener el eutiroidismo. La dosis inicial de la segunda droga debe ser menor y si es tolerada puede aumentarse hasta las cantidades necesarias, manteniendo una observación más cuidadosa por los antecedentes. Las interrupciones en el tratamiento aumentan la sensibilización a estas drogas, por lo cual deben evitarse.

En nuestra experiencia a veces son necesarios muchos meses y hasta un año para obtener el eutiroidismo, pero como el tiempo no es un factor cuando se trata de obtener condiciones quirúrgicas de la máxima seguridad, se debe de luchar por la perfección aumentando la dosis según el caso. La terapéutica antitiroidea es estrictamente individual en cantidad y duración y la tiroidectomía debe demorarse lo necesario para que

el metabolismo sea normal y que el hipertiroidismo esté totalmente superado. La edad del paciente, el grado de desnutrición, el estado general determinan también la duración del tratamiento, ya que el conseguir una buena salud es esencial para una tiroidectomía sub-total con el mínimo de riesgo^{7,8,9}.

La administración previa de yodo lentece la respuesta a las drogas antitiroideas, sobre todo si la glándula es del tipo multinodular. Los agentes antitiroideos que contienen yodo (5-Iodo- Tiouracilo o Itrumil), o que se combinan con el uso de yoduro, deben ser evitados en el tratamiento de los bocios adenomatosos y los bocios difusos muy grandes⁷⁻⁸.

Todos nuestros casos fueron tiroidectomizados y no tratados con 1-131, pues tenemos el concepto que debe preferirse en los casos con gran toxicidad y/o bocio de gran tamaño, la operación al tratamiento con 1-131, cualquiera que sea la edad del paciente, siempre que no existan contraindicaciones al acto quirúrgico.

RESUMEN DE LOS CASOS

CASO 1: R. P. R. 32 a. M.

Evolución de 3 meses con exoftalmos, discreto edema palpebral, nerviosismo, temblor digital, sudoración abundante y palpitaciones con tumoración en el cuello.

Exploración física: Bocio dos cruces, fundamentalmente a expencia blanda. Peso: 111 lbs., pulso 104/min.

Resúmenes de laboratorio: Rutina normal, M.B. más 63%.

Tratamiento: Dosis inicial de Propiltiouracilo 400 mg.

400 mg	15 días
500 mg	15 días
600 mg	15 días
700 mg	15 días
800 mg	30 días
1000 mg	30 días

Antes de la dosis de 1000 mg., MB más 35, Peso 114 lbs. Pulso 96/min.

Después de la dosis de 1000 mg., MB más 1, Peso 117 lbs. Pulso 84/min.

Dosis total 776 gm. Nunca presentó manifestaciones de intolerancia al medicamento. Fórmula hemática sin variación. Fue sometida a intervención quirúrgica feliz.

CASO 2: O. H. C. 33 a. F.

Evolución de 4 años con diarrea, nerviosismo, pérdida de peso, intolerancia al calor, sudoración excesiva, temblor digital, edema palpebral, protrusión ocular y tumoración en base del cuello.

Exploración física: Bocio tres cruces, blando, difuso, piel sudorosa, fina caliente, pulso 140/min., peso 75 lbs.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal. MB: más 93%. Captación 1-131: 68%.

Tratamiento: Se inicia con Tapazol 150 mg. que se suspende después de 5

semanas por presentar náuseas y persistir igual la sintomatología. Se administra Propil durante 3 semanas, 1500 mg. diarios.

Después de 1500 mg. de Propil: Peso: 88 lbs. Pulso: 82/min. MB más 3.

Nunca presentó manifestaciones secundarias. Conteo de leucocitos normal. Fue sometida a intervención quirúrgica con éxito.

Dosis total: Tapazol: 5.2 gm. Propiltiouracilo: 31 gm.

CASO 3: C. A. G. 31 a. F.

Evolución de 6 meses con nerviosismo, insomnio, palpitaciones, pérdida de peso y aumento de volumen del cuello.

Exploración física: Bocio dos cruces, consistencia blanda, difuso.

Pulso 120/min. T.A. 110/80, peso 104 lbs.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal. M. B. más 48%.

Tratamiento:

Propiltiouracilo

900 mg. — 3 meses, persiste sintomatología. 1200 mg.—15 días, desaparece sintomatología.
500 mg. 7- 2 meses, vuelve sintomatología. 1200 mg.— 2 meses, persiste sintomatología. 1900 mg.— 1 mes, desaparece sintomatología.

Después del tratamiento: pesó 114 lbs., pulso 86/min. M.B.: más 8%.

Nunca presentó manifestaciones de intolerancia al medicamento. Conteo de leucocitos y demás estudios de sangre: normal. Fue sometida a intervención quirúrgica con éxito.

Dosis total: 258 gm. de Propiltiouracilo.

CASO 4: M. I. G. 20 a. F.

Evolución de un año con nerviosismo, pérdida de peso, palpitaciones, trastornos menstruales, sudoración excesiva, protrusión ocular moderada y aumento de volumen del cuello.

Examen físico: Bocio tres cruces, difuso, blando, piel caliente sudorosa, temblor digital. Peso: 125 lbs. Pulso: 140/min. T.A. 130/80.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal; M.B. más 43%; P.B.I. 10.20 microgramos.

Tratamiento:

Propiltiouracilo — 500 mg. 1 mes » — 600 mg.
— 1 mes
» 900 mg. — 1 mes
» — 1200 mg. — 1 mes

Aún con 900 mg. diarios presentaba: peso; 135 lbs., pulso: 100/min.; después de 1200 diarios: peso 142 lbs., pulso 88/min. Dosis total: 98 g.

Nunca presentó manifestaciones de intolerancia al medicamento y se operó con éxito. Su fórmula hemática siempre fue normal. Diagnóstico anatomo- patológico: Hiperplasia difusa.

CASO 5: *H. G. A. 38 a. F.*

Evolución de 2 años con: vómitos, diarrea, nerviosismo, palpitaciones, sudoración excesiva, pérdida de peso, no aumento de volumen del cuello.

Examen físico: Bocio tres cruces, multinodular, consistencia firme, no exoftalmos, temblor generalizado, piel caliente húmeda. Peso 135 lbs. Pulso; 136/min.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal; M.B. más 30; P.B.I. cifras muy altas, que hacen sospechar contaminación gammagrama: tiroides aumentado de tamaño con capacidad uniforme.

Tratamiento:

Propiltiouracilo 600 mg. 1 mes., 1000 mg.
20 días

Después de los cuales: pesó 130 lbs., pulso 80/rnin. Nunca presentó síntomas de intolerancia al medicamento. Conteo de leucocitos: normal.

Se sometió a intervención quirúrgica, donde se practicó tiroidectomía total por presentar múltiples adenopatías. después de la cual desarrolló un hipoparatiroidismo. Diagnóstico anatómico: Bocio coloide nodular con hiperplasia. Dosis total: 38 g.

CASO 6: *C. P. O. 35 a. M.*

Evolución de 4 años con diarrea y nerviosismo y progresivamente palpitaciones, pérdida de peso, protrusión ocular acentuada, aumento del volumen del cuello.

Examen físico: Bocio cinco cruces, difuso, firme. Exoftalmos con marcada inyección conjuntival, quemosis, edema palpebral, piel fina caliente y sudorosa, temblor digital. Pulso 140/min. Peso: 131 lbs.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal; P.B.I.: 10.56 microgramos.

Captación 1-131: 79%.

Tratamiento:

Propiltiouracilo: 600 mg. — 5 meses en otro hospital persistiendo sintomatología.
Propiltiouracilo: 1500 mg. 1 mes.

Con esta dosis se consiguió estado eutiroideo. Pulso: 75/min. Peso: 146 lbs., M.B. más 6. Nunca presentó manifestaciones de intolerancia al medicamento. Exámenes hematológicos: Normales.

Se sometió a tiroidectomía subtotal sin complicaciones. Diagnóstico anatómico: hiperplasia difusa. (Basedow).

Dosis total 153 g.

CASO 7: *O. M. M. 38 a. F.*

Evolución de 3 años con tumoración en base de cuello y 4 meses con nerviosismo, pérdida de peso y palpitaciones.

Exornen físico: Bocio tres cruces, fundamentalmente a expensas del lóbulo derecho, multinodular, piel fina y caliente, discreto temblor digital; pulso 120/min. peso: 89 lbs.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal. P.B.I. = 8.93 microgramos: captación 1-131; 57%; M.B. más 27°f.

Tratamiento:

Propiltiouracilo — 30U mg. — 2 meses
" — 600 mg. — 20 días
" — 1200 mg. — 10 días

Después de los cuales presentó náuseas y rash urtic-ariano, con prurito y malestar general. Se cambió Tapazol durante 1 mes y se administró Propiltiouracilo nuevamente, asociados ambos con antihistamínicos.

Propiltiouracilo — 600 mg. — 10 días „
— 800 mg. — 15 días
„ — 300 mg. — 30 días

Sin presentar reacción de intolerancia. Peso 108 lbs., pulso 88/min. Aún no se ha intervenido. Hemogramas: normales. Dosis total: 78 g.

CASO 8: *C.B. M. 14 a. F.*

Evolución de dos meses con pérdida de peso, nerviosismo, palpitaciones, sudoración excesiva y aumento del volumen del cuello.

Examen físico: Bocio tres cruces, difuso, blando, piel fina y caliente, sudorosa, temblor digital. Peso 98 lbs., pulso 140/min.

Exámenes de laboratorio: Rutina normal, P.B.I. 84 microgramos.

Actualmente se mantiene eutiroides sin tratamiento (3 meses). Antes de dar 1200 mg. diarios: Peso 108 lbs., pulso 120/min. Después de dar 1200 mg. de Propiltiouracilo: peso 118 lbs., pulso: 88/min.

Nunca presentó reacciones de intolerancia al medicamento. Hemogramas: normales. Dosis total: 294 g.

CONCLUSIONES

Se trataron 8 pacientes con hipertiroidismo, 6 con bocio difuso tóxico I (Basedow) y dos con bocio multinodular con hipertiroidismo, con dosis elevadas (más de 1000 mg.I de Propiltiouracilo, sin que la frecuencia de reacciones tóxicas hubieran representado un peligro mayor que las dosis menores. En ningún caso se observó agranulocitosis, o complicación hematológica alguna, lo que repite la observación de autores extranjeros; por lo cual a pesar de lo pequeño de esta serie, permite afirmar lo útil y seguro de estas dosis elevadas, con un posible aumento de las reacciones cutáneas.

La mejoría subjetiva se obtiene en pocos días y el eutiroidismo más rápidamente cuando se usan las dosis mencionadas, lo que debe tenerse en cuenta por su utilidad en ciertas complicaciones del hipertiroidismo donde es deseable una respuesta rápida.

Todo hipertiroidismo puede ser controlado (eutiroidismo), lo que dependerá de la dosis de Tiocarbamidas que se use y la duración del tratamiento. La droga de elección es el Propiltiouracilo.

No abogamos por el uso sistemático de estas dosis no usuales de Propiltiouracilo, pero en casos bien seleccionados deben usarse sin el temor de una frecuencia mucho mayor de reacciones

secundarias y especialmente de agranulocitosis.

Debe continuarse la observación hasta conseguir un mayor número de casos.

CONCLUSIONS

Eight patients with hyperthyroidism (six with diffuse goiter or Basedow's disease and two with multinodular goiter and hyperthyroidism) were treated with high doses (more than 1000 mg.) of propylthiouracil. The incidence of toxic reactions did not represent a greater risk than that involved by smaller doses. None of the cases presented agranulocytosis or any other hematological complications, thus reiterating the findings of foreign research. Therefore, in spite of the small number of patients included in this series, it may be asserted that high doses are effective and safe, notwithstanding the possible increase in the number of skin reactions.

When these high doses are used, subjective improvement is obtained within a few days and euthyroidism is more rapidly attained. This fact should be borne in mind because of its usefulness in some complications of hyperthyroidism in which a quick response is desirable.

All types of hyperthyroidism can be controlled (attaining of euthyroidism) depending on the dose of thiocarbamides used and the duration of treatment. Propylthiouracil is the drug of choice.

The systematic use of these uncommon doses of propylthiouracil is not advocated but these should be used in certain carefully selected cases without fear of a much higher incidence of secondary reactions, specially agranulocytosis.

Studies should be continued until a greater number of cases is reported.

CONCLUSION

On a traité 8 patientes avec hyperthyroidisme, dont 6 avaient un goitre diffus toxique (Basedow) et deux un goitre multinodulaire avec hyperthyroidisme, par des doses élevées (plus de 1,000mg.) de propyl-thiouracile, sans que la fréquence des réactions toxiques ait constitué un danger plus grand que celui des doses plus petites.

Dans aucun cas on n'observait d'agranulocytose ou complication hématologique quelconque, ce qui répète ce qu'ont observé des auteurs étrangers et par suite malgré que cette série soit petite, ceci nous permet d'affirmer l'utilité et la sécurité de ces doses élevées qui pourtant effrent la possibilité d'une augmentation de la fréquence des réactions cutanées.

L'amélioration subjective est obtenue dans peu de jours et l'euthyroidisme l'est plus rapidement lorsqu'on emploie les doses mentionnées et on en doit tenir compte pour l'utilité dans certaines complications de l'hyperthyroidisme dans lesquelles une prompt réponse est désirable.

Tout hyperthyroidisme peut être corrigé (euthyroidisme), ce qui dépendra des doses des thiocarbamides que l'on use et de la durée du traitement. La drogue d'élection est le propyl-thiouracile.

Les auteurs ne plaident pas pour l'usage systématique de ces doses non usuelles de propyl-thiouracile, mais dans des cas bien sélectionnés on doit les user sans craindre une fréquence beaucoup plus grande de réactions secondaires et spécialement d'agranulocytose.

Les observations doivent être poursuivies jusqu'à rassembler un plus grand nombre de cas.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Mc Cullagh, E. P., Hibbs, R. E., and Schneider, R. W.*: Propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *Am. J. M. So.*: 214: 545, 1947.
2. —*Irving G. W. Von Vactor, H. D. and Norris. M. S.*: Propylthiouracil and methimazole therapy: comparative experiences. *J.A.M.A.* 149: 1637, 1952.
3. —*Bowen, B. D. and Lenzner, A. R.*: Use of Propylthiouracil hyperthyroidism and Diabetes: study of 41 cases. *New England J. Med.*: 245: 629, 1951.
4. *Bartels, E. C. Kohn M. M.*: Large doses of Propylthiouracil in the treatment of Hyperthyroidism. *J. Clin. Endocr. and Metabolism*: 14: 1403 1954.