

Tratamiento del hipertiroidismo con cloruro de cobalto

DOCTOR ENRIQUE PIMENTEL-MALAUSSENA

Caracas, Venezuela.

En una extensa monografía dedicada a los efectos biológicos del cobalto, aparecida en 1950, no mencionaba Weissbecker (1) que este elemento poseyese alguna acción sobre la estructura o funcionamiento de la glándula tiroidea. En 1954, Gross y colaboradores (2) observaron la aparición de una hiperplasia tiroidea en sujetos que eran tratados con cobalto por presentar anemia. El año siguiente comunicaron Kris y colaboradores (3) la aparición de bocio en cuatro niños y un adulto que tomaban cloruro de cobalto por vía oral en dosis que variaban entre 2.8 y 3.9 miligramos por kilo de peso corporal al día; en tres de estos sujetos se investigó la captación tiroidea de I-131, encontrándose la bastante disminuida. También Klinck (4) encontró hiperplasia tiroidea en 5 niños de un grupo de 10 menores de tres años que tomaban dosis no especificadas de cobalto.

Otros autores no fueron luego capaces de confirmar los resultados descritos. Por ejemplo: Holly (5) trató un grupo de 78 mujeres embarazadas, con cloruro de cobalto a dosis que variaban entre 60 y 100 miligramos diarios, por un lapso no menor de 90 días, no pudiendo observar la aparición de hiperplasia tiroidea en ningún caso. El mismo autor tampoco encontró signos de disminución de la función tiroidea o cambios histológicos en la glándula de ratones y ratas tratadas con CoCl_2 , comparándolos con grupos de animales control sin tratamiento. Por su parte, Jaime y Thode (6) trataron un grupo de 18 niños eutiroideos de ambos sexos, de cinco a nueve años de edad, con dosis de cloruro de cobalto oral que variaban entre 1 y 6 miligramos por kilo de peso por día, durante diez semanas, no pudiendo apreciar que apa-

recieran hiperplasia de tiroides, signos clínicos de hipotiroidismo ni alternaciones significativas en las pruebas hechas con I-131 (captación tiroidea, relación de conversión en plasma y eliminación por saliva). Tampoco Scott y Reilly (7) observaron efectos aparentes sobre el metabolismo del yodo en ratas al administrarles cloruro de cobalto en dosis orales de 60 miligramos por kilo al día durante 44 días.

Sin embargo, en fecha más reciente, Roche y Layrisse (8) han demostrado en forma muy clara que dosis de 50 miligramos de cloruro de cobalto tres veces al día (o sean 150 miligramos diarios), por vía oral, administradas durante 2 semanas a un grupo de 12 sujetos eutiroides sin bocio, producían una disminución marcada en la captación del I-131 por la tiroides, hasta el punto de que los valores de captación se reducían casi a cero en todos casos al final de la segunda semana de tratamiento.

En vista de esos resultados obtenidos en sujetos eutiroides, parecía interesante ensayar la administración del cobalto como un intento para controlar la función exagerada de la glándula en casos de hipertiroidismo. Ocho pacientes hipertiroideos fueron tratados por vez primera por Pimentel-Malaussena, Roche y Layrisse (9) con cloruro de cobalto oral en forma de solución al 1% en dosis que variaban entre 150 y 600 miligramos diarios, repartidos en 3 tomas después de las comidas. En cuatro de estos pacientes pudieron apreciar marcada mejoría del cuadro clínico, disminución de los valores de metabolismo basal hasta la normalidad y signos de bloqueo en la síntesis de hormonas tiroideas (descenso de la captación tiroidea de I-131, descenso de la relación de conversión en el plasma y aumento en la radioactividad de la saliva, 24 horas después de administrar 50 microcuries de I-131). Tres de esos pacientes fueron operados (tiroidectomía subtotal), encontrándose en el examen histológico una hiperplasia folicular con epitelio colunar arrollado y coloide escaso vacuolado, aspecto similar al que se observa en los pacientes tratados con drogas antitiroideas derivadas del tioracilo. El otro paciente que respondió favorablemente fue dejado durante largo tiempo (117 días) en tratamiento con cobalto sin ser operado, ocurriendo aparente remisión clínica. Una paciente con bocio nodular grande, respondió inicialmente bien, pero luego de unos 50 días de tratamiento hubo signos de que estaba ocurriendo un "escape" al control del hipertiroidismo, teniendo que agregarse administración de solución de Lugol antes de ser operada. En los últi-

mos tres casos tratados no hubo al parecer, respuesta al tratamiento, si bien hay que notar que éste no fue prolongado más allá de los 56 días y que en todos ellos se había producido ya un moderado descenso en la captación tiroidea del I-131 y un aumento en la radioactividad de la saliva, mientras el metabolismo basal sólo fue controlado al final del tratamiento con cobalto en un solo caso y había disminuido de + 44% a + 21%, después de 44 días de medicación. De estos últimos tres casos mencionados, dos de ellos fueron controlados luego con metimazol y operados, mientras el otro (portador de un bocio nodular) fue resistente también al metimazol y al perclorato de potasio, debiendo ser tratado con una dosis de 16 milicurios de I-131. En cuatro casos del total de ocho tratados con cobalto, los autores habían observado que se presentaron síntomas pasajeros de irritación gástrica (dolor epigástrico, pirosis y náuseas); también mencionan el caso de una paciente en que se hubo de interrumpir la terapia con cobalto en forma definitiva por causa de la grave intolerancia gástrica.

El presente artículo se refiere a cinco nuevos casos de hipertiroidismo en los cuales se administró también cobalto en un intento para controlar el estado hiperfuncional de la glándula tiroidea. En uno de ellos hubo necesidad después de pocos días de suspender el tratamiento con cobalto por haberse hecho más frecuentes las náuseas y vómitos que ya presentaba previamente. En los cuatro casos restantes, en los cuales se pudo realizar un tratamiento regular con el cloruro de cobalto, hubo mejoría del estado de hipertiroidismo, habiéndose tiroidectomizado dos de ellos, después de recibir sólo terapia con cobalto y otro después de recibir preoperatoriamente solución de yoduro de potasio además del cobalto; el caso restante está siguiendo tratamiento con cobalto por un tiempo indeterminado, manteniéndose aparentemente un bloqueo en las síntesis de hormonas tiroideas después de tres meses de estar tomando el medicamento.

Material y métodos

Todos los pacientes pertenecían al sexo femenino, tenían cuadros típicos de hipertiroidismo y fueron hospitalizados durante todo el lapso en que se administró el cobalto en el Hospital Universitario de Caracas (Departamento de Medicina III)

El resumen de los principales síntomas y signos que presentaban aparecen en la TABLA 1.

Las pruebas diagnósticas con radioyodo se llevaron a cabo en forma idéntica a los casos comunicados anteriormente por Pimentel-Malaussena, Roche y Layrissé (9); además, en algunos casos se hicieron determinaciones de los valores de yodo ligado a proteínas en el plasma. El cobalto fue administrado por vía oral en forma de solución salina bivalente (cloruro) al 1%, en tres tomas repartidas en el curso del día, después de las comidas. Los datos correspondientes a la paciente que por intolerancia marcada no pudo seguir tratamiento regular con cobalto no aparecen en las tablas; se trataba de un caso de hipertiroidismo intenso por enfermedad de Basadow en una mujer joven, de veinticuatro años, con dos años de evolución de la enfermedad y 15 kilogramos de peso en ese lapso; tenía un bocio difuso D2 y 128 pulsaciones por minuto, exoftalmos de mediana intensidad, un metabolismo basal de + 88%, captación tiroidea del I-131 a las 24 horas de 64%, relación de conversión en plasma a las 24 horas de 69% y eliminación del I-131 por saliva de 1.000 impulsos (eliminación del I-131 por saliva de 1.000 impulsos por minutos por minuto, 3 c.c. (24 horas después de dosis de 50 microcuries). Una paciente (caso 3) había recibido 3 meses antes metimazol durante 60 días (15 a 30 miligramos diarios), sin llegar a ser operada por persistir elevado su metabolismo basal; era una paciente obesa (70 kilogramos de peso corporal para una estatura de 154 centímetros), con defectos importantes en su dentadura, lo cual hacía difícil cerrar herméticamente el circuito del aparato de metabolismo basal.

Las glándulas tiroideas extirpadas en la operación (tiroidectomía subtotal, realizada en el Departamento de Cirugía IV, Hospital Universitario de Caracas), fueron estudiadas histológicamente (Doctor Luis Carbonell).

Resultados

Los detalles acerca del tratamiento efectuado y la evolución de los principales signos clínicos, están especificados en la tabla 2. En la tabla 3 se encuentran expuestos los resultados de las pruebas de laboratorio y las modificaciones observadas en las mismas al finalizar el tratamiento con cobalto.

En el caso (que no aparece en las tablas) que no pudo seguir tratamiento regular con solución de cloruro de cobalto por

haberse agravado las náuseas y vómitos que presentaba previamente, se intentó luego dar grageas de gluconato de cobalto con cubierta de disolución entérica (2 grageas de 50 miligramos t. i. d.) sin mejorar la tolerancia; por el mismo motivo tampoco pudo ser tratada con metimazol, habiendo de recibir luego 6 milicuries de I-131. En los casos 1 y 4 se presentaron también signos de irritación gástrica (pirosis, dolor epigástrico, náuseas y vómitos), los cuales sin embargo no fueron intensos y tuvieron carácter pasajero, no obligando a suspender el tratamiento, aunque sí a reducir las dosis en el caso 1. Estas mismas dos pacientes se quejaron, además, de anorexia y cefalea en el curso del tratamiento, y en una de ellas (caso 4) apareció un exantema máculo-papuloso pruriginoso en las piernas pocos días después de subir las dosis de cloruro de cobalto a 300 miligramos diarios, desapareciendo varios días después de suspender la administración de esa substancia. En los casos 2 y 3 no se presentó ningún síntoma de intolerancia al cobalto.

Discusión

En tres de los cuatro casos que pudieron ser tratados con cloruro de cobalto en forma regular, hubo mejoría clínica marcada coincidiendo con signos de control del estado hipertiroideo, según las pruebas de laboratorio efectuadas (casos 1, 2 y 3).

En los casos 1 y 2 se llevó a cabo la tiroidectomía sin inconvenientes después de ser tratados únicamente con cobalto, habiendo disminuido las cifras de metabolismo basal hasta los límites normales. El nivel de yodo ligado a proteínas en el plasma, examinado en el caso 2, que al principio era elevado, disminuyó luego del tratamiento con cobalto a límites subnormales. Las pruebas con yodo radioactivo demostraron en estos dos casos un neto bloqueo en la síntesis de hormonas tiroideas bajo la acción del cobalto, especialmente por el marcado descenso de las cifras de relación de conversión en el plasma y el gran aumento en la eliminación por la saliva. En ambas pacientes se pudo apreciar un regular aumento del bocio en el curso del tratamiento.

En el caso 3 también hubo apreciable mejoría clínica, descenso del yodo ligado a proteínas en el plasma (el cual, sin embargo, era previamente normal) y cambios en las pruebas con I-131 en el sentido de una extrema hipofunción tiroidea. Las cifras de metabolismo basal, sin embargo, persistían un poco ele-

vadas (por encima de + 20%) a los 3 meses de tratamiento (lo cual, según se dijo, había ocurrido también anteriormente cuando la paciente había sido tratada con metimazol, y había hecho suponer que el hipertiroidismo no había sido bien controlado, por lo cual no llegó a ser operada), fenómeno que probablemente fue debido a dificultades para adaptar bien la boquilla del aparato de metabolimetría por ausencia casi completa de la dentadura y no haberse podido disponer de mascarillas que hubieran evitado ese inconveniente. Por presentar esta paciente un bocio muy pequeño, que apenas aumentó en el curso del tratamiento, y que por tanto no representaba problema en el aspecto estético, se decidió dejarla tomando el cloruro de cobalto por un largo tiempo, evolucionando hasta ahora (3 meses y medio después de iniciada la terapia) favorablemente, en aparente estado de eutiroidismo. Después de 3 o 4 meses más se piensa suspender el cobalto y observar si persiste la remisión clínica.

En el caso 4 se obtuvo también una indudable mejoría, aunque sin llegar a niveles de eutiroidismo, no obstante haberse subido las dosis de cloruro de cobalto a 300 miligramos diarios (después de mes y medio de tratamiento con mitad de esa cantidad). El pulso continuaba siendo algo elevado y persistía gran nerviosismo, aunque las cifras de metabolismo basal se redujeron en forma notable (hasta - 15% y en otra ocasión hasta + 12%), al igual que las de yodo ligado a proteínas en el plasma. Los exámenes con yodo radioactivo indicaban que si bien la función tiroidea no estaba profundamente deprimida, como en los casos anteriores, sí había pasado de un estado netamente hiperfuncionante a un estado funcional normal. La glándula tiroidea había crecido mucho (hasta unas 3 veces su tamaño primitivo) y empezaba a nodularse. Debido al largo tiempo que llevaba hospitalizada, esta paciente (unos 2 meses y medio) sin conseguirse una mejoría suficiente como para ser operada se decidió añadir la administración de solución saturada de yoduro de potasio (V gotas 3 veces al día), suspendiéndose el cobalto 2 semanas después y continuando sólo con el yoduro. Aun a las cuatro semanas de haber empezado el yoduro tenía un metabolismo basal de + 15% y vino a ser operada la semana siguiente con un metabolismo basal cercano a esta última cifra, aunque sin complicaciones.

En ninguna de las pacientes tratadas con cobalto pudo observarse aumento de peso, a pesar de la mejoría en los demás aspectos clínicos. La falta de aumento de peso o incluso la dis-

minución del mismo en el curso del tratamiento con cobalto (caso 1), posiblemente puedan atribuirse al efecto anorexígeno que produce la administración de esta substancia (1).

También es conocida la acción del cobalto sobre los valores de hemoglobina y las cifras de hematíes circulantes, los cuales aumentan en forma significativa hasta niveles superiores al promedio normal (10), (11), en presencia de cantidades suficientes de hierro. En tres de nuestros cuatro casos tratados con cobalto en forma regular observamos una neta elevación de aquellos valores, apareciendo en dos de ellos una verdadera poliglobulia. La ocurrencia de este fenómeno puede ser índice de que la absorción del cobalto es suficiente (9), suponiendo que estos pacientes no tengan deficiencias de hierro.

El principal inconveniente con que suele tropezarse para la terapia oral con cobalto, consiste en la irritación gástrica que con frecuencia produce la droga. Se sabe que la intensidad de los síntomas depende esencialmente de la dosis de cobalto administrada en cada toma aislada y que las molestias pueden evitarse administrando el cobalto por otras vías (rectal o parenteral) (1). En tres de nuestros cinco casos se presentaron molestias de ese tipo, si bien en dos de ellos tuvieron carácter pasajero y relativamente leve. Otros síntomas desagradables que observamos bajo el tratamiento con cobalto, tales como la cefalea, la anorexia, sensación de calor en la cara y un exantema máculo-papuloso, ya han sido descritos por otros autores (12), (1), pero ninguno de ellos tuvo intensidad suficiente como para obligar a la suspensión del tratamiento. En general, según Weissbecker (1) no se conoce que la administración prolongada de sales de cobalto pueda causar algún daño al organismo, y Le Goff (13) menciona el caso de un paciente que en el curso de 3 años recibió 122 inyecciones intramusculares de 25 miligramos de cloruro de cobalto sin inconvenientes.

El examen histológico de las tiroides en los casos que recibieron tratamiento solo con cobalto (doctor Luis Carbonell), mostró en el caso 2 un epitelio cilíndrico o cúbico alto, escasez de coloide en el interior de los folículos e infiltrados linfocitos en el estroma (figura 1), imagen similar a la descrita en otros casos de hipertiroidismo tratados en igual forma (9) o en los tratados con derivados del tiouracilo. En cambio, en el caso 1, que también recibió únicamente tratamiento con cobalto, se obtuvo una curiosa imagen con folículos tiroideos tapizados por un epitelio cú-

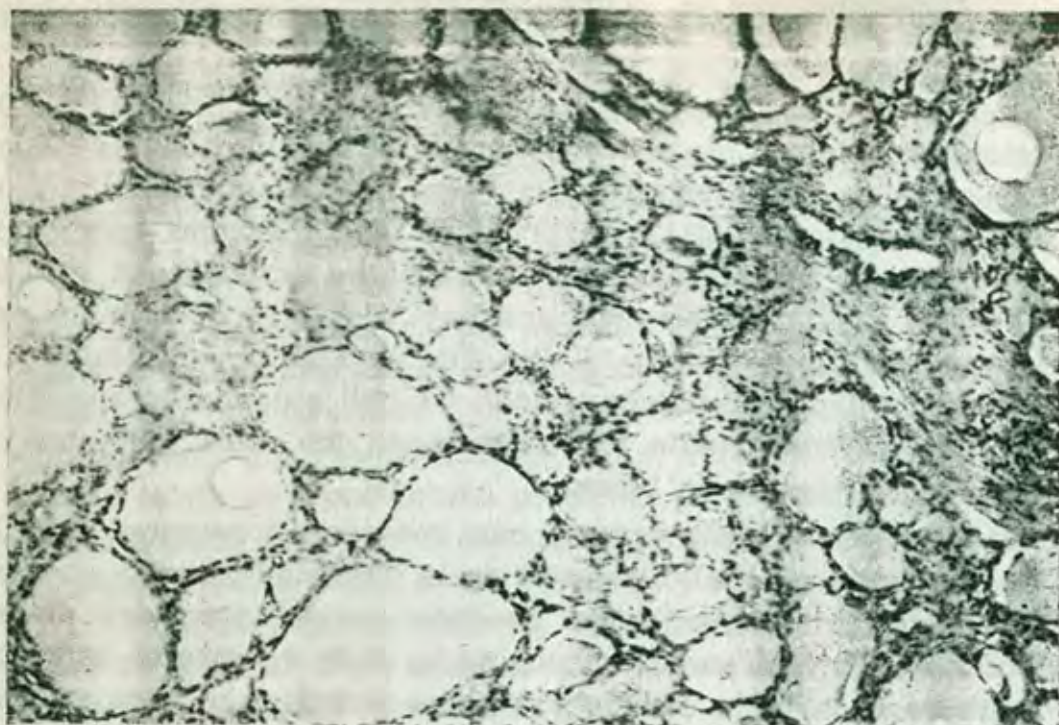


FIGURA NUMERO 1

bico monoestratificado y abundante colóide en su interior (figura 2), aspecto similar al observado en los pacientes que han recibido yodo. No sabemos cuál pueda ser la explicación de este fenómeno.

El mecanismo por el cual el cobalto ejerce su acción antitiroidea parece ser similar al de los derivados del tiouracilo (interferencia en la conversión del yodo inorgánico a la forma combinada a proteínas), pues la glándula es vaciada casi completamente de yodo después de dar tiocianato de sodio (14). Hasta ahora se ignora qué relación puede haber entre este hallazgo y el efectuado por Kirgwood y Fawcett (15) de que el cobalto en solución $10^{-4}M$ es capaz de inhibir a una enzima tiroidea, la tiro-sina-yodinasas, en un homogenizado tiroideo libre de células. La acción antitiroidea del cobalto parece capaz de realizarse aunque las concentraciones logradas en la glándula sean pequeñas, ya que la absorción de este elemento cuando se da en forma de solución salina por vía oral no supera al 10% de la dosis administrada, y por otra parte estudios efectuados en animales y en seres humanos a los cuales se da un isótopo radioactivo del cobalto (Co^{60}) no revelan que en la glándula tiroidea ocurra una concentración del cobalto particularmente elevada en relación a otros órganos (14). Con dosis de 37.5 miligramos de cloruro de co-

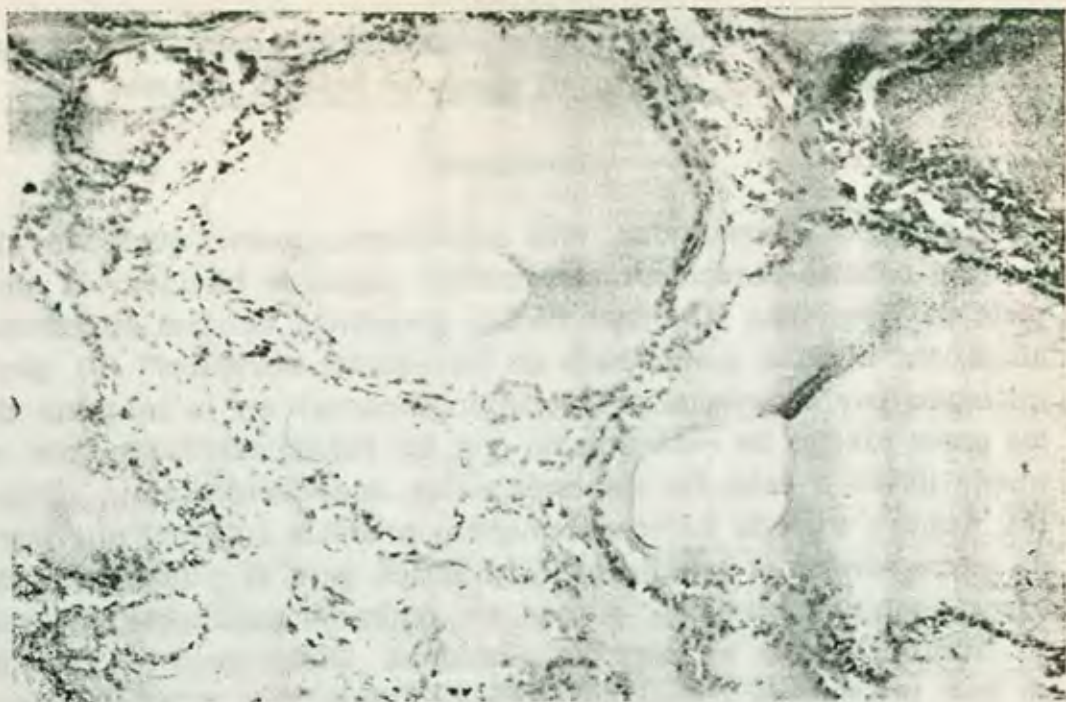


FIGURA NUMERO 2

balto oral durante 6 a 25 días, o con dosis de 0.5 a 5.5 miligramos intravenoso después de 6 a 23 minutos, encuentran Paley y colaboradores (14), un efecto apreciable sobre la captación del I-131 por la tiroides en el 50% de los sujetos estudiados (10 adultos eutiroides y 5 hipertiroideos). Suponen los autores que con dosis mayores los resultados obtenidos en cuanto a depresión funcional tiroidea deben ser más uniformes, aunque las manifestaciones tóxicas impiden elevar mucho las dosis. También hacen notar la importancia de que las dosis se den con intervalos de tiempo regulares en el curso del día, pues de otro modo, debido a la rápida eliminación renal del cobalto y a su paso a los espacios extravasculares, los niveles de cobalto en el plasma sanguíneo sufrirían grandes oscilaciones y no siempre se mantendrían en el valor adecuado para que se ejerciese una acción antitiroidea importante y sostenida. Según Weissbecker (1) niveles relativamente altos del cobalto en el plasma se consiguen hasta la octava hora después de dar 50 miligramos de una solución salina bivalente de este elemento por vía oral; luego los valores descienden para casi extinguirse a las 32 horas. Estas consideraciones no sólo podrían explicar, al menos en parte, los resultados dispares obtenidos por algunos investigadores que se ocuparon de estudiar el efecto del cobalto sobre la función tiroidea en sujetos eutiroides (14), sino también

debieran tenerse presentes cuando se decida ensayar un tratamiento con sales de cobalto en casos de hipertiroidismo.

Conclusión

Los casos presentados aquí constituyen nueva evidencia de que "el cobalto parece ser claramente capaz de bloquear la síntesis de hormonas tiroideas en las glándulas tiroideas hiperfuncionantes, al igual que lo hace en las tiroideas normales" (9), permitiendo por su sola administración alcanzar en la mayoría de los casos niveles de eutiroidismo con los cuales eventualmente se puede llevar a cabo sin inconvenientes una tiroidectomía subtotal. Aunque todavía parece prematuro predecir el papel que pueda corresponder al cobalto en la práctica para el tratamiento de casos de hipertiroidismo, parece sin embargo razonable ensayar su administración en algunas ocasiones, especialmente cuando se han presentado reacciones tóxicas graves con la administración de otras sustancias antitiroideas. El principal inconveniente con que se tropieza para la terapia oral con cobalto, cual es la irritación gástrica, posiblemente podría ser evitado, al menos en parte, fraccionando más las dosis, cuidando la administración post-prandial, empleando grageas con cubierta de disolución entérica o utilizando la vía parenteral. De todos modos, es interesante el hecho de que no se haya comunicado la presentación de daños orgánicos irreparables o graves administrando cobalto aun por tiempo bastante prolongado a seres humanos (1).

Resumen

Cinco pacientes hipertiroideas fueron tratadas con solución de cloruro de cobalto por vía oral, en dosis que variaron entre 150 y 300 miligramos diarios, repartidos en 3 tomas después de las comidas. En un caso en tratamiento hubo de ser interrumpido después de 2 semanas por haberse agravado las náuseas y vómitos que presentaba previamente; esta paciente tampoco toleró la administración del cobalto en forma de grageas de gluconato con cubierta de disolución entérica ni de metimazol y fue tratada luego con una toma de 6 millicuries de I-131. En los cuatro casos que tomaron regularmente el cobalto hubo evidencias de que este elemento es capaz de bloquear la síntesis hormonal en la glándula tiroide hiperfuncionante y mejorar de este modo el estado de hipertiroidismo.

TABLA 1.—PRINCIPALES SINTOMAS Y SIGNOS.

Caso N°	Edad (años)	Sexo	Duración de los síntomas (meses)	Pérdida de peso (Kg.)	Nerviosismo	Exoftalmos.	Bocio
1	44	F	24	5	+ + -	-	N 2
2	27	F	10	3	+ +	-	D 2
3	35	F	12	13	+ +	-	D 1
4	49	F	3	12	+ + -	-	D 2

TABLA 2.—TRATAMIENTO Y CURSO CLINICO

Caso N°	Cloruro de cobalto (mg./día)	N° de días de tratamiento.	Mejoría clínica	Aumento aparente del bocio	Pulso /min.		Peso (Kg.)		Tiroidectomía subtotal
					A	B	A	B	
1	300	8	+ + +	+ -	120	90	40.5	37.5	+
	150	76	- - -	-					
2	150	62	- - -	-	120	80	58.0	58.0	+
3	150	94	+ + +	O	98	80	69.5	70.0	-
4*	150	47	+ + +	- + +	140	96	44.0	44.0	+
	300	30	+ + +						

A = antes del tratamiento. B = al final del tratamiento con cobalto.

* Durante las 5 semanas previas a la operación recibió V gotas de solución saturada de KI t. i. d., suspendiéndose el cobalto a la semana siguiente de haber iniciado el yoduro.

TABLA 3.—EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CLORURO DE COBALTO SOBRE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.

Caso N°	Cantidad de hemoglobina en sangre. (gr.%)		Hemáties en sangre. (millones/mm ³)		Metabolismo basal (%)		Yodo proteico en el plasma (mcgm.%)		Captación tiroidea I-131 a las 24 horas (%)		Relación de conversión en plasma (%)		Radiactividad salivar (1000 cts/min/3 cc.)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	13.0	16.4	4.3	5.6	+ 42	+ 2	--	--	86	24	80	8	1.0	96.7
2	12.6	14.6	3.4	4.9	30	7	12.0	3.0	81	11	96	9	1.3	80.4
3	15.8	14.8	4.8	4.6	+ 51	+ 22	5.6	3.0	57	2	65	5	2.3	142.8
4	12.3	15.0	4.0	5.5	76	15	10.3	3.5	53	36	94	28	3.1	5.5

A = antes del tratamiento. B = al final del tratamiento con cobalto.

Apéndice

Después de terminada la redacción de este artículo hemos tratado otro caso más de hipertiroidismo con cloruro de cobalto. el cual merece ser resumido por la rápida respuesta que hubo a la medicación. Se trataba de un sujeto de cuarenta años de edad. con un cuadro típico de enfermedad de Basedow y metabolismo basal de + 62%; 24 horas después de administrar 50 microcuries de I-131, tenía una captación tiroidea de 78% de la dosis. relación de conversión en el plasma de 80% y eliminación radioactiva por saliva de 937 contajes/min./3cc. Cuarenta días después de tomar 300 miligramos de cloruro de cobalto diariamente los síntomas subjetivos y objetivos de hipertiroidismo habían mejorado en forma notable. aumentando 2 kilogramos de peso; el metabolismo basal descendió a - 60%; la captación tiroidea de I-131 a 18%; la relación de conversión a 12% y la eliminación por saliva subió a 3.802 c./min./3cc. Diez días después fue tiroidectomizado sin inconvenientes.

El autor desea expresar su agradecimiento al doctor A. Gardi. Laboratorio Médico-Analítico del doctor F. De Venanzi, por la ayuda técnica prestada para la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. WEISSBECKER, L.—Kobalt als Spurenelement und Pharmakon. Beihefte zur medizinischen Monatschrift (Heft (9). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart, 1950.
2. GROSS, R. T., J. P. KRISS and T. H. SPAET,—Hematopoietic and goitrogenic effects of cobaltous chloride in patients with sickle cell anemia. Am. J. Dis. Child., 88: 503 (1954).
3. KRISS, J. P., W. H. CARNES and R. T. GROSS:—Hypothyroidism and thyroid hyperplasia in patients treated with cobalt. J. A. M. A., 157: 177 (1955).
4. KLINCK, G. H.:—Thyroid hyperplasia in young children. J. A. M. A. 158: 1347 (1955)
5. HOLLY, R. G.:—Studies on iron and cobalt metabolism. J. A. M. A. 1958: 1349 (1955).
6. JAIMET, C. H. and H. G. THODE.—Thyroid function studies in children receiving cobalt therapy. J. A. M. A., 158: 1353 (1955).

7. SCOTT, K. G. and W. A. REILLY.—Cobaltous chloride and iodine metabolism of normal and tumor-bearing rats. *J. A. M. A.*, 158: 1355 (1955).
8. ROCHE, M. and M. LAYRISSE.—Effet of cobalt on thyroidal uptake of I-131. *J. Clin. Endocrinol.*, 16: 831 (1956).
9. PIMENTEL-MALAUSSENA, E., M. ROCHE and M. LAYRISSE.—Treatment of eight cases of hyperthyroidism with cobaltous chloride. *J. A. M. A.*, 167: 1719 (1958).
10. PITINI, A. e V. MESSINA.—Sul potere ematogeno del nichel e del cobalto. *Arch. di aFrmacol. e Terap.*, 7: 1 (1899).
11. WALTNER, K.—Ueber die Wirkung einiger Metalle. *Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 141: 123 (1929).
12. RENATI, F., VIGLIANI e RUATA.—*Rass. med. industr.* 10: 458 (1939). (Cit. Weissbecker, 1).
13. LE GOFF, J. M.—Sur quelques propriétés physiologiques et thérapeutiques du cobalt. *Gaz. des Hop.*, 112: 69 (1939) y cit. por Weissbecker, 1).
14. PALEY, K R., E. S. SOBEL and R. S. YALOW.—Effect of oral and intravenous cobaltous chloride on thyroid function. *J. Clin. Endocrinol.* 18: 850 (1958).
15. KIRKWOOD, S. and D. FAWCETT.—Dates no publicadas (ref. por Jaimet y Thode, 6).