

Variaciones de la función tiroidea por tratamiento continuado de tiouracilo en ratas

P. Recio, L. F. de la Cruz y M. Illera

Departamento de Fisiología
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense de Madrid
28040 Madrid

(Recibido el 13 de noviembre de 1985)

P. RECIO, L. F. DE LA CRUZ and M. ILLERA. *Variations of Thyroid Function for Continuous Treatment of Thiouracil in Rats*. Rev. esp. Fisiol., 42 (4), 513-516, 1986.

Serum concentration evolution of thyroxine and triiodothyronine, and thyrotropin (TSH), have been studied in rats while they were given 6-propylthiouracil (PTU) as antithyroid drug, and during the recovery period after suppression of treatment. In the same way thyroid hypertrophy and plasmatic levels of thyrotropin were correlated. Animals received orally a daily dose of 1 mg/100 g body weight during thirty-five days and had a two week recovery period. Thyroid hormone concentrations in plasma were determined by immunoenzymatic assay ELISA with peroxidase as labelled enzyme. From the results obtained, it can be stated that chronic administration of PTU implies a continuous decrease in thyroid hormone concentrations in plasma, reaching nearly zero values, while after treatment, levels recover their normal values in a week's time. A parallelism exists between thyroid hypertrophy and pituitary TSH hypersecretion, due to a decrease in thyroid hormone levels.

Key words: Propylthiouracil, Thyroxine, Triiodothyronine, Thyrotropin.

La inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas por la acción de las sustancias anti-tiroideas, tanto *in vivo* como *in vitro*, es un hecho confirmado por numerosos autores (1, 8, 12). La acción inhibidora de estas sustancias y en concreto, del propiltiouracilo (PTU), se debe al efecto negativo que produce en la organificación intratiroidal del yodo (5, 7) no permitiendo o dificultando al menos, la actuación de la peroxidasa tiroidea en la iodación de la tiroglobu-

lina. Por otra parte, se ha demostrado que el PTU ejerce también su acción a nivel periférico, impidiendo la conversión de la T4 en una hormona más activa como es la T3 (9, 11). La disminución en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas, estimula el eje hipotálamo-hipófisis por un mecanismo de retrofuncionalidad positiva y se libera mayor cantidad de TSH hipofisaria.

En este trabajo se estudia la evolución

de las concentraciones en sangre de las hormonas tiroideas, T3 y T4, y de la tirotrópina (TSH) junto con el desarrollo de la glándula tiroides, durante la administración de propiltiouracilo como sustancia antitiroidea y comprobar, al suspender el tratamiento, la recuperación progresiva de la glándula tiroides con la consiguiente vuelta a sus valores fisiológicos de las tres hormonas mencionadas.

Material y Métodos

Como material de estudio se parte de dos lotes de ratas macho Wistar, de un peso inicial medio de 160 g. El lote 1 estaba integrado por 25 animales, 10 testigos y 15 tratados con PTU a razón de 1 mg/100 g de peso y día, durante cinco semanas consecutivas; las ratas testigo recibían agua como placebo. La vía de administración fue oral mediante sonda esofágica. Semanalmente se sacrificaban 5 ratas con objeto de evaluar los posibles efectos del PTU en relación al tiempo de tratamiento.

El lote 2 estaba formado por 10 ratas, que recibieron idéntico tratamiento que las del lote anterior, siendo sacrificadas después de una o dos semanas de *recuperación*.

La determinación en sangre de T3 y T4 se realizó por la técnica inmunoenzimática ELISA según el principio de competición y ELISA sandwich para la TSH, utilizando en ambos casos, como enzima marcadora, la peroxidasa (POD): los valores hallados se evaluaron mediante las curvas patrón correspondientes.

Resultados y Discusión

El nivel plasmático de T4 y T3 desciende a medida que avanza el período de tratamiento con PTU. Sin embargo, las concentraciones séricas de estas hormonas presentan valores normales en la primera semana de tratamiento (tabla I) debido,

probablemente, a que la circulación enterohepática de estas hormonas es muy importante en las ratas, hasta tal punto que el 50 % de la T4 de origen extratiroideo procede de esta vía (23). También la secreción biliar se ve aumentada con la administración continuada de PTU y se sabe que la bilis de estos animales existe una sustancia no identificada que se une a la T3 y T4 (21); esta unión podría ser la responsable de la rápida absorción por el intestino y de una mayor estabilización de estas hormonas a nivel hepático. Además, la vida media de estas hormonas en el plasma es relativamente larga, existiendo una *reserva* en el coloide de los folículos (17) que colabora a mantener un cierto nivel sérico, pero no suficiente, a medida que avanza el período de tratamiento, llegando a valores nulos al finalizar el mismo.

El descenso en la concentración plasmática de T3 es quizá más pronunciado que el de la T4. Este efecto podría explicarse por el hecho de que un porcentaje importante de la T3 proviene de la degradación de la T4, habiéndose demostrado con anterioridad que el PTU ejerce una acción periférica, inhibiendo parcialmente la deiodación de esta última hormona, tanto *in vivo* (9) como *in vitro* (11). Otro factor que influye es que los roedores no poseen TGB (4), globulina ligante de la tiroxina. En estos animales, en condiciones fisiológicas, la T3 estará unida a las otras proteínas plasmáticas, como la TBPA y la albúmina, aunque su afinidad por ellas es mucho menor y así la cantidad de hormona libre es mayor (4).

El peso de la glándula tiroides aumenta a medida que avanza el período de tratamiento, para alcanzar sus valores normales cuando se suspende el mismo (tabla I). Este fenómeno se debe fundamentalmente a la mayor secreción de la TSH (15), siendo éste el factor desencadenante ya que, como consecuencia, a nivel tiroideo se produce un incremento en la actividad de enzimas (ornitina-decarboxilasa, s-adenosin-metionina-decarboxilasa y la arginasa)

Tabla I. Niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas y su relación con el peso de la tiroides.

	Semanas	Período de tratamiento (lote 1)					Período de recuperación (lote 2)	
		1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^a	5. ^a	1. ^a	2. ^a
T ₃ (ng/ml)	t	1,17	0,55	0,20	0,15	0,00	0,30	1,10
	c	1,20	1,10	1,30	1,17	1,00	1,20	1,17
T ₄ (µg/dl)	t	3,90	2,80	1,40	1,10	0,00	1,20	3,30
	c	4,00	3,70	2,90	3,30	4,00	4,10	3,60
TSH (µU/ml)	t	3,60	3,20	3,00	2,20	6,30	3,00	2,40
	c	2,40	2,00	2,60	2,40	2,00	2,50	2,10
Peso tiroides (g)	t	0,02	0,02	0,04	0,04	0,05	0,03	0,02
	c	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

t = tratados; c = controles.

(14, 18, 20) que tienen una función reguladora sobre el nivel de poliaminas (16), quienes tienen un papel muy activo en el desarrollo y proliferación celular (22). Otros factores responsables del aumento de peso de la tiroides son la mitosis celular y el mayor espacio vascular, inducidos ambos por la TSH (10). En el período de recuperación se observa cómo, efectivamente, se produce la involución del proceso hipertrofico de la tiroides respondiendo al criterio de FRAGU *et al.* (8), por el cual la suspensión de la administración de la sustancia antitiroidea provoca un regreso paulatino a la normalidad en el peso de la glándula tiroides.

La TSH, como responsable de la acción glandular de la tiroides, está alterada en esta situación de hipotiroidismo con valores aumentados frente a los testigos (tabla I). En la quinta semana de tratamiento se observaron los mayores niveles de TSH, ya que en ese momento los valores plasmáticos de hormonas tiroideas se encontraban en sus niveles más bajos, coincidiendo con la mayor hipertrofia tiroidea.

Se debe hacer notar, sin embargo, la falta de proporción y reproducibilidad en cuanto a la respuesta de esta hormona hi-

pofisaria, como consecuencia de la hipofuncionalidad de la glándula tiroides (2, 6, 13). En el presente trabajo se muestra que, efectivamente, existen variaciones que llegan, en algún momento, a ser similares a las de los testigos. En este punto se coincide con REICHLIN *et al.* (19), quienes encontraron valores de TSH en ratas que inducían a pensar que, en situaciones de hipotiroidismo prolongado, la secreción de tirotrópina es menor, por una falta de aporte de la TRH hipotalámica o porque la TSH formada en la hipófisis es acumulada sin ser liberada (3). No obstante, en la quinta semana de tratamiento los niveles plasmáticos de T₃ y T₄ son tan bajos que se produce la descarga brusca de TSH, modulada principalmente por la T₃ (8) que entonces tiene valores casi nulos (tabla I). Existe una correlación clara entre la función tiroidea, reflejada en la hipertrofia de esta glándula, y los factores implicados en ella, durante la última semana de tratamiento, en la que hay hipertrofia máxima de la tiroides, inhibición total de la síntesis hormonal e incremento de los niveles de TSH.

Durante el período de recuperación, la función tiroidea camina hacia su estado fisiológico y comienza a producirse la síntesis

sis hormonal, disminuyendo la liberación de TSH hasta alcanzar valores similares a los testigos, coincidiendo con la evolución que presenta la glándula tiroides hacia su peso normal.

Resumen

Se estudia en ratas tratadas durante 35 días con propiluracilo (1 mg/100 g de peso/día, vía oral), la evolución de las concentraciones en sangre de tiroxina triiodotironina y de tirotropina (TSH), y su posterior recuperación durante 15 días al suprimir el tratamiento. Asimismo se relaciona la hipertrofia tiroidea con los niveles plasmáticos hormonales. Los resultados obtenidos permiten afirmar que la administración continuada de propiltiouracilo produce un descenso paulatino de las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas hasta alcanzar valores prácticamente nulos y una vez suspendido el tratamiento, recuperar los valores normales en el plazo de una semana. Existe un paralelismo entre la hipertrofia de la glándula tiroides y la mayor secreción de TSH, que se produce en respuesta al estado hipotiroideo en que el animal se encuentra.

Bibliografía

1. Bergner, H., Simon, O., Muenchmeyer, R. y Seidel, C.: *Arch. Tierernähr.*, **31**, 109-118, 1981.
2. Berthier, C. y Lemarchand-Beraud, T.: *Ann. Endocrinol. (París)*, **38**, 34-37, 1977.
3. Cacicedo, M. L.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, 1974.
4. Cavalieri, R. R. y Pitt-Rivers, R.: *Pharmacol. Rev.*, **33**, 55-80, 1981.
5. Cooper, D. S., Saxe, V. C., Mesckell, M., Mallof, F. y Ridway, E. C.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **54**, 101-107, 1982.
6. D'Angelo, S. A.: *Endocrinology*, **84**, 632-640, 1969.
7. Davidson, B., Soodak, M., Neary, J. T., Strout, H. V., Kieffer, J. D., Mover, H. y Mallof, F.: *Endocrinology*, **103**, 871-882, 1978.
8. Fragu, P., Othman, S. B. y Nataf, B. M.: *Acta Endocrinol.*, **91**, 462-472, 1979.
9. Geffner, D. L., Azukizawa, M. y Hershman, J. M.: *J. Clin. Invest.*, **55**, 224-229, 1975.
10. Isler, H.: *Anat. Rec.*, **180**, 369-376, 1974.
11. Kaplan, M. M. y Uticer, R. D.: *J. Clin. Invest.*, **61**, 459-471, 1978.
12. Männistö, P. T., Ranta, T. y Leppaluoto, J.: *Acta Endocrinol.*, **91**, 271-281, 1979.
13. March, B. E. y Poom, R.: *Poult. Sci.*, **60**, 846-854, 1981.
14. Matsuzaki, S., Kakegawa, T., Suzuki, M. y Hamana, K.: *Endocrinol. Jpn.*, **25**, 129-139, 1978.
15. Matsuzaki, S. y Suzuki, M.: *Endocrinol. Jpn.*, **22**, 339-345, 1975.
16. Matsuzaki, S., Suzuki, M., Hamana, K. y Itoh, K.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **47**, 1038-1041, 1978.
17. Mercier, D.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Creteil (Francia), 1983.
18. Redmond, A. F. y Rothberg, S.: *J. Cell. Physiol.*, **94**, 99-104, 1978.
19. Reichlin, S., Martin, J. B., Boshes, R. L., Schlich, D. S., Pierce, J. G. y Bollinger, J.: *Endocrinology*, **87**, 1022-1040, 1970.
20. Richman, R., Park, S., Akbar, M., Yu, S. y Burke, G.: *Endocrinology*, **96**, 1403-1412, 1975.
21. Sinha, K. N. y Van Middlesworth, L.: *Am. J. Physiol.*, **220**, 353-356, 1971.
22. Spaulding, S. W.: *Endocrinology*, **100**, 1039-1046, 1977.
23. Van Middlesworth, L.: En «Handbook of Physiology». American Physiological Society, Washington D.C., 1974, Vol. III, pp. 215-231.