

Instituto de Química Física
Instituto de Investigaciones Veterinaria
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
(Madrid)

Exploración de la función tiroidea en aves con I^{131} e influencia que ejercen en ella los alcaloides ésteres del *Veratrum album* (F. S. 73)*

por

B. Sanz, V. Fernández-Peláez, M. D. Astudillo y F. Sanz

En Zootecnia se estima que el ritmo de la función tiroidea está en relación con el crecimiento de los animales, así como también con la producción de leche y huevos.

Los alcaloides ésteres del veratro poseen una serie de características farmacológicas tales como las de ser hipotensores, anestésicos, etc. La propiedad hipotermizante de estos ésteres fue estudiada por ILLERA y colaboradores (1957-58), por VALDECASAS, COMAMALA y SALVÁ (1955a, b) y de estos ésteres la protoveratrina mereció atención especial por CHEYMAL y LEVASSORT (1956).

Se pensó que una de las principales aplicaciones de estos alcaloides pudiera ser para mejorar o impedir los *stress* térmicos, los cuales se originan en el hombre y en los animales por la aclimatación y poder evitar así las consecuencias que tienen en la productividad del animal.

VARELA y colaboradores (1959) aplicaron los ésteres del veratro para evitar los *stress* térmicos de aves y estudiar el des-

* Comunicación 4-3 a las V Jornadas Bioquímicas Latinas, Barcelona, mayo 1959.

censo de la puesta estival en aquellos países de veranos calurosos.

Demostrada la efectividad real de estos fármacos y su gran interés zootécnico, nos ha parecido conveniente ampliar su estudio farmacológico explorando la influencia que tienen en la función tiroidea. La sistemática sobre la investigación tiroidea en aves no ha sido debidamente establecida y la bibliografía de referencia que existe no es muy amplia. BRIELLIER y TURNER (1957) determinan la actividad tiroidea de aves con I^{131} , haciendo una serie de tomas de sangre y comprobando por medidas radiactivas la posible disminución de la actividad en sangre en relación con la absorción tiroidea y la eliminación de yodo. Posteriormente PIPES y colaboradores (1958) determinan *in vivo* la actividad tiroidea con yodo I^{131} en un especial dispositivo, haciendo medidas externas de la radiactividad del tiroides, siguiendo la misma técnica que se emplea para mamíferos. Así han determinado que la máxima absorción o toma de yodo por el tiroides se hace en las 24 horas y que algunas veces continúa hasta las 48. La suelta de yodo por el tiroides (medida por la actividad del I^{131}) en forma de tiroxina disminuirá gradualmente. La radiactividad de las glándulas tiroideas es controlada por medidas sucesivas y tomada como índice de su actividad secretora. Se observa a veces que existe una reabsorción de yodo por el tiroides, hecho que han querido evitar dando a las aves sustancias bociógenas, por ejemplo tiuracilo, con lo que bloquean la reabsorción de la tiroxina metabolizada.

La existencia de puntos erráticos en las curvas que expresan el ritmo de la función tiroidea en las aves es indicada por HALE y colaboradores (1958), y pudiera muy bien ser debido a esa reabsorción de yodo por el tiroides antes indicada.

Nosotros hemos realizado algunas experiencias en este sentido y en varios casos hemos encontrado estos valores erráticos, especialmente en las medidas tomadas después de las 125 horas y que no hemos eliminado por ser otro el objetivo de nuestro trabajo.

Parte experimental

Se han utilizado dos lotes de pollos Leghorn lo más homogéneos posible y de progenie también homogénea. Desde su nacimiento fueron observados y a los cinco días se dividieron en dos lotes de 36 pollos cada uno. Uno de los lotes quedó de control y el otro sirvió para estudiar el problema. Todos los animales fueron alimentados de la misma forma. Se utilizó un

alimento comercial equilibrado, con el correspondiente suplemento vitamínico-mineral. El lote problema recibió en el pienso 0,161 mgs. de alcaloides ésteres del veratro por kilogramo de pienso durante los nueve primeros días, y después de este momento hasta el sacrificio, que fue a los 45 días de edad, recibieron 0,323 mgs. de dicha droga por kg. de pienso. El fármaco fue proporcionado por los Laboratorios MEDEA y corresponde a la fracción 73 de los ésteres del veratro.

Durante este período los pollos fueron pesados y se valoró el consumo de alimentos. La cantidad de machos y de hembras fue análoga en ambos lotes y no hubo diferencias notables en el peso, al final de la experiencia, entre el lote control y el lote problema.

Peso de los lotes. Consumo de alimentos

Controles . .	26,183 Kg.	2,443 Kg.
Problema . .	27,936 »	2,328 »

De estos lotes se seleccionaron 12 animales homólogos para controles y otros 12 para problema. Se sacrificaron el día señalado y a la hora que se indica en las tablas. Se extraen de ellos los tiroides y la sangre se toma con heparina, se centrifuga y se hacen las determinaciones de actividad en el suero y proteínas.

Se empleó I^{131} en forma de IK procedente del centro radioquímico de Amersham (Inglaterra) a través de la JEN. Se administraron 20 $\mu\text{c}/\text{Kg}$. de peso vivo.

Los tiroides fueron pesados y digeridos a 100° C con potasa al 40 % durante una hora. Se hicieron las medidas radiactivas en muestras líquidas y en contador G-M con los correspondientes circuitos de alto voltaje estabilizado, amplificador, registro y castillo de plomo.

La actividad específica se refirió a cuentas por minuto por cantidad de tiroides correspondiente a 100 grs. de peso del animal.

Resultados

Se estudian los factores que corrientemente se estiman de significación fisiológica para valorar la actividad del tiroides y se consideran en este estudio tres etapas :

- 1) De absorción selectiva del yodo por el tiroides, calculando la constante de velocidad.
- 2) Concentración del yodo en el tiroides o máxima fija-

ción, calculada por la ordenada máxima de la función matemática a que se ajusta la curva experimental.

3) Suelta de yodo o liberación de yodo por el tiroides, cuya constante de velocidad se calcula.

TABLA I

Valores experimentales de la actividad del I-131 en tiroides

Horas, desde la inyección del I-131 al sacrificio	c/ m/ 100 gs de peso vivo Aves control	c/ m/ 100 gs de peso vivo Aves tratadas
10	7.110	6.431
20	2.462	6.303
30	8.869	6.149
75	6.069	4.271
100	4.590	4.813
125	3.730	1.891
150	6.889	3.901
200	10.184	6.131
250	3.680	5.543

Las curvas experimentales referentes a tiroides fueron ajustadas matemáticamente considerándolas como resultado de dos exponenciales :

$$x = U(e^{-at} - e^{-bt}) \text{ en que } 0 < a < b$$

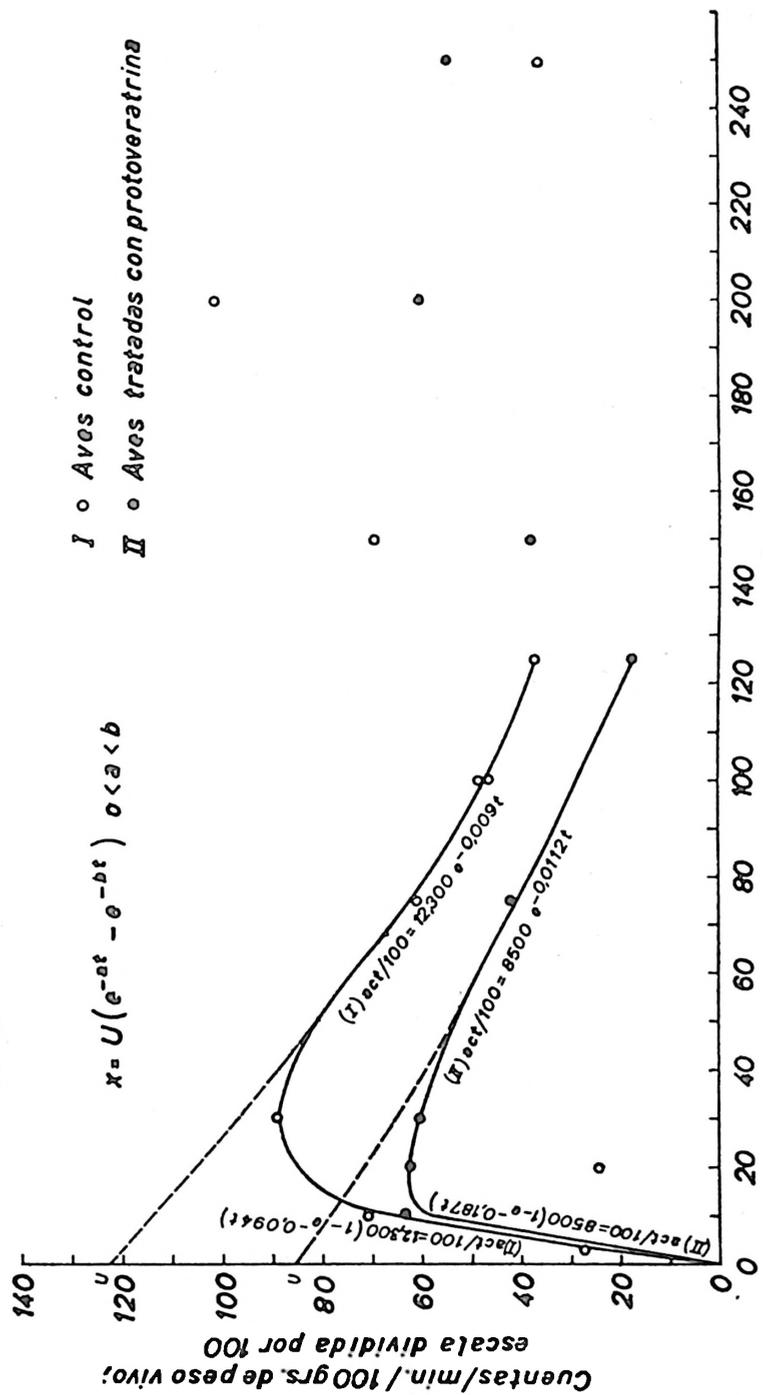
donde b es la constante de velocidad del yodo hacia el tiroides, U ordenada máxima (concentración máxima de yodo en tiroides) y a es la constante de velocidad de liberación por el tiroides.

Calculados matemáticamente estos valores se obtienen las cifras siguientes :

<i>Aves control</i>	<i>Aves tratadas</i>
$b = 0,094$	$b = 0,187$
$U = 12.300$	$U = 8.500$
$a = 0,009$	$a = 0,0112$

El valor de U , 12.300 c/m en los animales control, nos indica que el tiroides llega en la absorción máxima al 33 % del yodo administrado y que se alcanza el máximo aproximadamente a las 28 horas de la inyección del yodo 131, muy parecido a como ocurre en mamíferos. Para los tratados con ésteres del veratro, en cambio, el valor de U es más bajo, 8.500 c/m, y la máxima actividad tiroidea se alcanza aproximadamente a las

EXPLORACION DE LA FUNCION TIROIDEA EN AVES CON I¹³¹



b

16 horas, con la absorción máxima del 28 % del yodo administrado, el cual es también significativamente más bajo que el anterior.

El valor de los parámetros b para los controles y para los tratados justifica que la máxima actividad tiroidea se adquiere en menos tiempo y es más rápida en los animales tratados, aunque sea de menor cuantía en el máximo.

Los valores de los parámetros a , velocidades del yodo liberado en hormonas tiroideas a la sangre, indica que la velocidad de eliminación es ligeramente más baja en los controles que en los tratados.

No existen referencias que nos indiquen si nuestras observaciones sobre la actividad tiroidea en aves son normales, y los datos aquí recogidos quedan pendientes de comparación con otras observaciones que se hagan en el futuro sobre este problema.

También nos hemos encontrado, especialmente a partir de las 125 horas de la administración del preparado radiactivo, los puntos erráticos antes indicados que quizá pudiéramos haber eliminado dando tiouracilo, pero no se ha hecho, por ser otra nuestra finalidad.

Discusión

Comparando la curva que expresa la función tiroidea de los animales control y de los animales tratados, podemos indicar que la de estos últimos manifiesta claramente una hipofunción tiroidea. El máximo de la incorporación de yodo en tiroides de las aves tratadas está disminuido en un 5 % con relación a los controles siendo francamente menor y no ofrece duda de que se produce hipofunción.

Quizá fuera conveniente tener en cuenta los factores hipofisarios, ya que su fijación y el transporte del yodo al folículo está regido por la tirotrófina hipofisaria y es posible que en este caso exista un mecanismo de frenación por la hipófisis y que los alcaloides del veratrum produzcan un fuerte descenso del metabolismo basal en enfermos hipertiroideos. Pudiera ser también que dichos alcaloides modificaran la relación entre el potasio intracelular y el extracelular, lo que modificaría la actuación de las hormonas tiroideas (Boeklmaum). Se sabe que el contenido de potasio aumenta en los hipertiroideos dentro de la célula y por tanto aumentará la relación antes indicada.

Desde el punto de vista de la eliminación de tiroxina, el ritmo está ligeramente aumentado en las aves que han recibido ésteres del veratro y parece ser que no existe el fenómeno

de bloqueo, puesto que las necesidades de tiroxina en estos animales están aumentadas como consecuencia sea por ello más rápido, ya que los servomecanismos de frenación no se regirían por el sistema ordinario de autoregulación del tiroides en la demanda de hormona.

En resumen, podemos indicar que se ha puesto en marcha una sistemática de exploración tiroidea en aves, con valores individuales en lotes homogéneos y comparables. Y consideramos de gran interés la influencia de los ésteres del *Veratrum album* sobre dicha actividad tiroidea.

Conclusiones

Las conclusiones que damos a continuación condensan nuestra sistemática de trabajo y los resultados obtenidos que consideramos de interés.

Se ha determinado la radiactividad del I^{131} en tiroides y en suero sanguíneo de lotes homogéneos de pollos de 45 días de edad, sacrificados a diversos intervalos de tiempo, haciendo un estudio comparativo de la actividad tiroidea entre los animales del lote control con aquellos que habían recibido durante un total de 40 días, ésteres del *Veratrum album*, 0,161 mgs en los primeros días y 0,323 mgs por Kg de pienso en los siguientes :

1.º) Ajustada matemáticamente la curva experimental obtenida con las medidas de la actividad del yodo en tiroides durante las 125 horas transcurridas desde la inyección al sacrificio, se obtuvo la función :

$$x = U (e^{-at} - e^{-bt})$$

que nos permitió calcular para los controles los valores de $b = 0,094$ Constante de velocidad de ascenso del yodo al tiroides

$$U = 12.300 \text{ c/m, ordenada máxima}$$

$$a = 0,09 \text{ Constante de velocidad de descenso.}$$

2.º) La administración de los ésteres del *Veratrum album* modifica los valores de las constante anteriores

$$b = 0,184$$

$$U = 8.500$$

$$a = 0,0112$$

lo que indica que se produce hipofuncionalismo tiroideo y que la cantidad de tiroxina formada y el ritmo de su eliminación se encuentra modificado.

3.º) Las actividades del I^{131} en sangre, tanto en las medidas directas en sangre como en proteínas precipitadas son muy bajas y hasta la fecha no se encontró relación con las actividades obtenidas paralelamente en tiroides.

4.º) La acción hipofuncional que ejercen sobre el tiroides los ésteres del *Veratrum album*, demostrada en esta exploración, explica la influencia de los *stress* térmicos y la acción hipotermizante de este fármaco.

* * *

Agradecemos a los Laboratorios MEDEA, de donde proceden los ésteres del veratrum (F-73), la ayuda prestada a nuestros becarios.

Resumen

El estudio de la función tiroidea como índice de la productividad en los animales es de gran interés.

Introducimos en este trabajo algunas variantes, en relación con los datos existentes en la bibliografía. La experiencia se realiza con animales control y animales tratados con la F.S. 73 de los ésteres del *Veratrum album* que posee propiedades hipotensoras, sedantes e hipotermizantes, propiedad esta última utilizada por VARELA y col. para el tratamiento de los *stress* térmicos elevados.

Se utilizaron animales que se comenzaron a tratar con los ésteres del veratro desde los cinco días de su nacimiento hasta los 45 días en que se les inyecta 20 μ c de I-131 por Kg. de peso. Se sacrifican a diversos intervalos y se recogen tiroides y sangre.

Se miden las actividades radiactivas y se llevan a una gráfica como (f) de t. Se ajusta dicha gráfica, se establece su ecuación y se determinan tres parámetros: *b*, que expresa la velocidad de absorción del yodo por el tiroides; *a*, la de eliminación del mismo, y *U*, la absorción máxima. Se observa que el máximo de la curva se alcanza a las 28 horas en animales normales y desciende en un 50 por 100 a las 120 horas. Estos dos puntos los consideramos óptimos en esta investigación.

En los tratados, el máximo se alcanza entre las 14 y 16 horas, pero la actividad tiroidea es más baja, hecho que justifica la acción hipotermizante señalada anteriormente.

Summary

Exploration of the thyroid function of birds, with I^{131} . Effect of *Veratrum* alkaloids.

The study of the thyroid function as a productivity index in the animals is of great interest.

We introduce in this paper some variations, in relation to the facts which exist in the bibliography.

The experiment is realized in control animals (chickens) and in animals treated with the S 73 fraction of the esters of *Vera-*

trum album, which has hypotensor sedating and hypothermal properties; this last property utilized by G. VARELA and collaborators in the treatment of high thermal stress.

Animals who were used began to be treated from five days old during 45 days, in whose day twenty μc of I^{131} are injected per Kg. of weight, sacrificing them at various intervals, collecting the thyroid and blood.

The radioactive activities are plotted as (f) t. It is adjusted the graphic; the equation is found, and the parameter *b* of assimilation of iodine by the thyroid, parameter *a* of iodine elimination, and parameter *U* of maximum uptake, are calculated.

It is observed that the maximum in the curves are reached after 28 hours in normal animals and declines 50 % after 120 hours. These two points are considered by us optimum in this exploration.

In those treated the maximum is reached between 14 to 16 hours, but the thyroid activity is lower, fact which justifies the hypothermal action pointed out previously.

Bibliografía

- (1) BIELLIER, H. V., y TURNER, C. W. : *Missouri Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, **622**
- (2) BOLKEIMANN, B. A. : *J. Press. Med.*, **56**, 23, 1948.
- (3) BUNGARDNER, H. L., y SHAFFER, C. S. : *Poult. Sci.*, **36**, 207, 1957.
- (4) CHEYMOL, J., y LEVASSORT, C. : *Ann. pharm. Franc.*, **12**, 783, 1856.
- (5) ILLERA, M., OLALLA, E., y SANZ F. : *An. Inst. Invest. Veterinarias*, **8**, 283, 1957.
- (6) HALE, E. B., y FLIPSE, R. J. : *Poult. Sci.*, **37**, 187, 1958.
- (7) HAVSKOV SRENSSEN, A. P. : *Inter. Conf. Radio-Isotopes. Unesco, Paris*, **108**, 1957.
- (8) LODGE, J. R., LEWIS, R. C., y REINEKE, E. P. : *J. Dairy, Sci.*, **40**, 209, 1957.
- (9) MELLEN, W. J., y HARDY, L. B. : *Poult. Sci.*, **35**, 1159, 1956.
- (10) ODDIE, T. H. : *The Brit. J. Radiol.*, **22**, 261, 1949.
- (11) PIPES, G. W., PREMACHANDRA, B. N., y TURNER, C. W. : *Poult. Sci.*, **37**, 36, 1958.
- (12) PREMACHANDRA, B. N., PIPES, G. W., y TURNER, C. W. : *Poult. Sci.*, **37**, 399, 1958.
- (13) SALVA, J. A. : *Actualités Pharmacologiques. Masson. Paris* 8ª serie, 1952-76, 1955.
- (14) SANZ, F., MORROS, J., ILLERA, M., y TEJEDOR, F. : *An. Inst. Invest. Veterinarias*, **8**, 293, 1957.
- (15) VALDECASAS, F. G., y COMALA, A. : II Reunión Soc. Esp. Ciencias Fisiol., 413, 1955.

