REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA, 27, 325-330. 1971

Efecto antibocioso de la fosforil-colina y del dextrán-sulfato en ratas tratadas con propil-tiouracilo

M. Muñoz-Rodríguez y E. Torrano-San Francisco

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
Pamplona (España)

(Recibido el 16 de junio de 1971)

M. MUÑOZ and E. TORRANO. *Effect of Phosporylcholine and Dextran Sulfate on the Goitrogenic Action of Propylthiouracil.* R. esp. Fisiol., 27, 325-330. 1971.

In rats male Wistar, 200 to 250 g weigth, have been demonstrated that the phosphorylcholine (PC) and dextran sulfate (DS) inhibit the goitrogenic action of propylthiouracil (PTU), with significatively disminution of thyroid weight, increase of the thyroid uptake I^{131}, the thyroid I^{127}, the serum PBI^{131} and PBI^{127} and remarkable rise of thyroid hormonal synthesis.

It is probably that the modifications on the lipide metabolism that both substances (PC and DS) produce, have not relations with their effect on the PTU goiter.

La influencia de los agentes que rebajan el colesterol sanguíneo sobre el bocio simple humano fue referido por UMEHARA *et al.* (3), así como los efectos sobre ciertos aspectos de la función tiroidea, tanto en el hombre como en el animal normal, sin bocio.

En el presente trabajo se ha estudiado el efecto del dextransulfato (DS) y de la fosforilcolina (FC) sobre el bocio, inducido por propiltiouracilo (PTU) en ratas.

Material y métodos

Se emplearon ratas machos Wistar de 200 a 250 g de peso al comienzo de la experiencia. Un total de 48 ratas se dividieron en cuatro lotes de 12 animales cada uno. El lote 1 se usó como control, el lote 2 tomó PTU 100 gammas/24 horas; el lote 3 como el 2, pero suplementado con FC * a razón de 50 mg/24 horas y el lote 4 tomó PTU 100 gammas/24 horas, más 10 mg de DS **. La dieta base común empleada fue pobre en iodo, tipo Remington, más un suplemento de 20 ml de leche desgrasada diario, a la que se añadió PTU solo o completado con FC o DS, para así asegurar la ingestión por el animal de las sustancias empleadas. La ingesta de iodo por animal al día varió entre 1,5 y 2,5 gammas.

Después de un mes de experiencia, du-

* Facilitado por los Laboratorios Wander y Medea.

** Facilitado por los Laboratorios Rocador.

rante el cual las ratas vivieron en jaulas individuales, cada animal colocado en una jaula metabólica recibió por vía intraperitoneal 6-8 μC de I^{131} y 72 horas más tarde fueron sacrificadas bajo anestesia con éter, se extrajo sangre por punción cardíaca e inmediatamente se extirpó el tiroides.

Se llevaron a cabo las siguientes determinaciones: peso de la glándula tiroides en balanza de precisión Mettler, captación tiroidea de I^{131}; I^{131} tiroideo; cromatografía de los hidrolizados tiroideos en los solventes n-butanol : ácido acético : agua (4:1:5) y n-butanol:metanol:2N amoníaco (8:2:2); I^{127} tiroideo y PBI^{127} tiroides.

Tabla I. *Estudio de la función tiroidea. Medias y desvíos standard de los distintos parámetros estudiados.*

Peso tiroideo en mg × 100 g; captación tiroidea: en tanto por ciento de captación tiroidea I^{131} a las 72 horas; I^{131} tiroideo: en tanto por ciento de I^{131} de captación tiroidea; I^{127} tiroideo: μg total; PBI^{127} tiroideo: μg total; PBI^{127} suero: μm × 100 ml; PBI^{131} suero: en tanto por ciento de I^{131} a las 72 horas. I (ioduro); MIT (monoiodotirosina); DIT (diiodotirosina); T_4 (tiroxina); T_3 (triiodotironina). Cada uno de ellos se expresa en tanto por ciento de radiactividad como I^{131} del total de la tira del cromatograma.

	Control	P.T.U.	P.T.U. + F.C.	P.T.U. + D.S.
Peso tiroides, %	7,67± 1,34	29,75± 7,59	15,60± 6,24	13,08± 2,13
Captación tir., %	51,77± 5,77	7,80± 1,71	32,28±14,98	17,60± 6,19
I^{131} tiroides	1,01± 0,16	7,56± 2,90	3,23± 1,09	6,26± 1,97
I^{127} tiroides	0,69± 0,07	0,13± 0,098	0,26± 0,10	0,47± 0,08
PBI^{127} tiroides	5,46± 0,76	1,26± 0,24	1,46± 0,43	1,72± 0,61
PBI^{127} suero	5,49± 0,39	3,75± 0,59	5,50± 0,64	5,12± 1,43
PBI^{131} suero	34,75±13	7,27± 1,82	25,79±16,90	15,12± 4,53
I	5,72± 0,62	13,82± 4,41	4,13± 1,60	3,65± 0,77
MIT	35,88± 3,01	51,48±10,49	43,83±12,03	52,61± 3,50
DIT	22,24± 3,34	16,27± 6,79	18,69± 5,48	19,54± 2,11
T_4	29,63± 3,63	7,35± 3,40	26,10±11,64	17,33± 4,37
T_3	7,51± 1,68	10,51± 3,69	7,12± 4,34	7,29± 3,20

	ESTUDIO ESTADÍSTICO					
	1 con 2*	1 con 3	1 con 4	2 con 3	2 con 4	3 con 4
Peso tiroides	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	N.S.
Captación tir., %	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,01-0,001
I^{131} tiroides	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	N.S.	< 0,001
I^{127} tiroides	< 0,001	< 0,001	N.S.	0,05-0,02	0,001	N.S.
PBI^{127} tiroides	< 0,001	< 0,001	< 0,001	N.S.	N.S.	N.S.
PBI^{127} suero	< 0,001	N.S.	N.S.	< 0,001	0,05	N.S.
PBI^{131} suero	< 0,001	N.S.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,05
I	< 0,001	N.S.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	N.S.
MIT	0,01-0,001	N.S.	< 0,001	N.S.	N.S.	N.S.
DIT	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
T_4	< 0,001	N.S.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,01-0,001
T_3	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

* 1. Lote Control. — 2. Lote con P.T.U. — 3. Lote con P.T.U. + F.C. — 4. Lote con P.T.U. + D.S.

En el suero PBI^{131} y PBI^{127}. Estos estudios de la función tiroidea se llevaron a cabo según metódica referida en otros trabajos (1, 2).

El suero de cada dos ratas del mismo lote se mezcló para obtener suficiente volumen y se determinó: colesterina (Pearson), lípidos totales (Kunkel, Ahreus y Eisenmeyer), fosfolípidos (Silversmith-Davies), triglicéridos (Eggstein).

Resultados

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA (tabla I y figuras 1, 2 y 3).

Peso tiroideos. El bocio obtenido por el PTU disminuyó significativamente al administrar FC y DS ($P < 0{,}001$). La comparación de promedios con los controles no demostró desaparición del bocio.

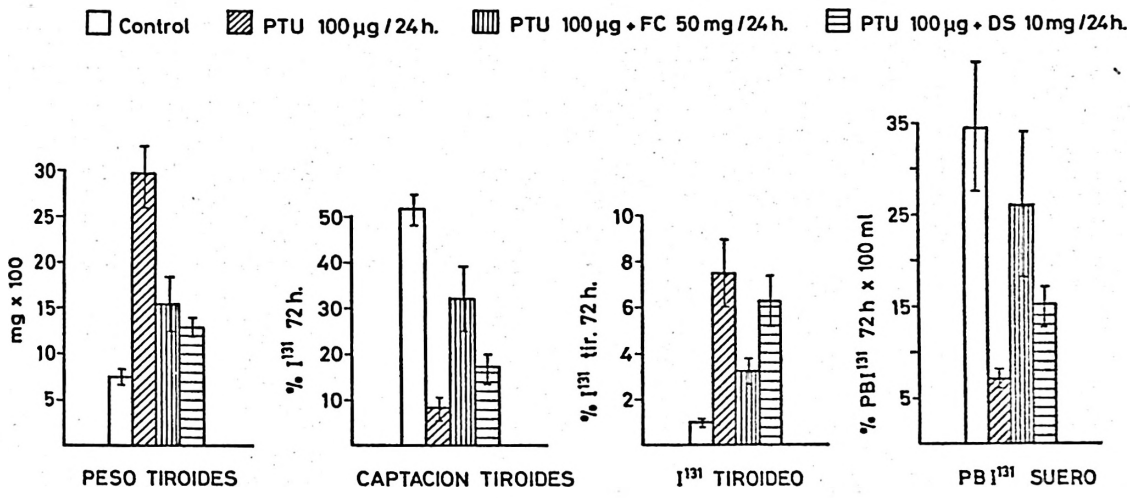

Fig. 1. *Resultado de los parámetros estudiados en los distintos lotes.*

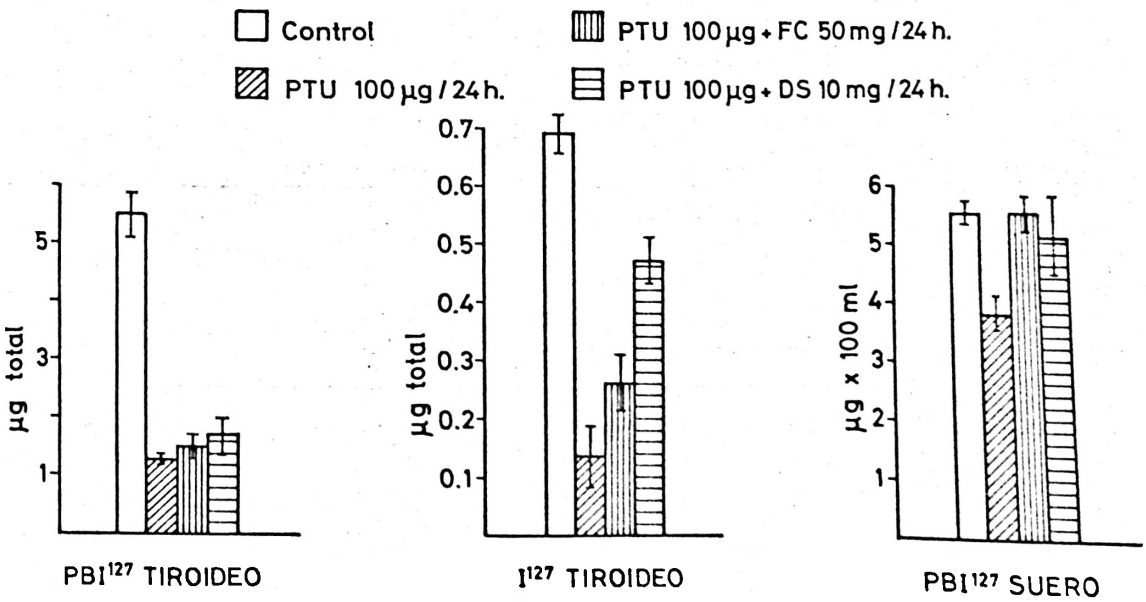

Fig. 2. *Resultado de los parámetros estudiados en los distintos lotes.*

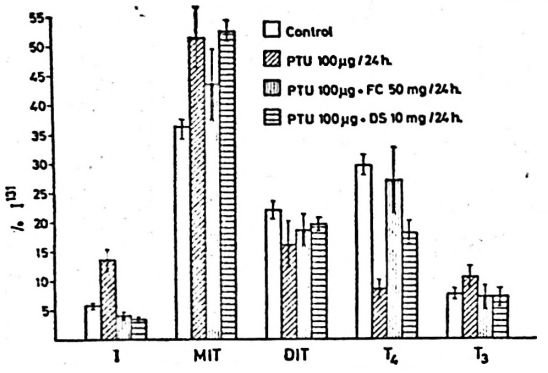

Fig. 3. *Cromatografía de hidrolizados de tiroides en cada uno de los lotes estudiados.*

Captación tiroidea. La notable caída de la captación tiroidea de I^{131} tras PTU aumentó significativamente al administrar FC ($P < 0{,}001$) y DS ($P < 0{,}01$), no obstante, este incremento era significativamente más bajo que en los controles ($P < 0{,}001$).

I^{131} tiroideo. El aumento significativo ($P < 0{,}001$) de I^{131} tiroideo, en el lote que tomó PTU, disminuyó significativamente sólo al suplementar con FC ($P < 0{,}001$). Los valores controles fueron significativamente menores que en los otros grupos de animales.

I^{127} y PBI^{127} tiroideo. El marcado descenso del I^{127} tiroideo provocado por el PTU aumenta significativamente al administrar FC (0,05-0,02) o DS (0,001). Incluso los valores controles no difieren significativamente de los obtenidos en el lote que tomó DS.

Sin embargo, el PBI^{127} tiroideo no experimentó incremento significativo después de administrar FC o DS.

PBI^{131} y PBI^{127} del suero. La FC logró un incremento significativo ($P < 0{,}001$) del PBI^{131}, descendido en los animales tratados con PTU, incluso este aumento no difería de los controles. También el DS consiguió elevar significativamente este parámetro. El iodo proteico estable, igualmente se normalizó al administrar FC y DS.

Cromatografía de hidrolizados de tiroides. Tanto el DS como la FC descienden significativamente ($P < 0{,}001$) el ioduro que aparecía elevado al administrar PTU, e incrementan los valores de T_4, muy disminuidos por esta droga.

Tabla II. *Metabolismo lipídico. Medias y desvíos standard de los distintos parámetros estudiados.*

PTU: lote tomando 100 µg de propiltiouracilo/24 horas. PTU + FC: lote tomando 100 µg de propiltiouracilo + 50 mg de fosforilcolina/24 horas. PTU + DS: lote tomando 100 µg de propiltiouracilo + 10 mg de dextrán sulfato.

[mg × 100]	Control	P.T.U.	P.T.U. + F.C.	P.T.U. + D.S.
Colesterina	90±9,38	85,16±14,04	74,5±14,4	68±4,7
Lípidos totales	396,6±63,3	375,8±11,6	335,5±24,5	325±11,4
Fosfolípidos	139±7,41	111±22	194±22,5	101±28,8
Triglicéridos	62,9±14,5	70,6±25,4	78,8±20,8	44,2±18,9

	ESTUDIO ESTADÍSTICO					
	1 con 2*	1 con 3	1 con 4	2 con 3	2 con 4	3 con 4
Colesterina	N.S.	N.S.	< 0,001	N.S.	0,02-0,01	N.S.
Lípidos totales	N.S.	N.S.	0,02	0,01-0,001	0,001	N.S.
Fosfolípidos	0,02-0,01	< 0,001	0,02-0,01	< 0,001	N.S.	< 0,001
Triglicéridos	N.S.	N.S.	0,05-0,02	N.S.	N.S.	0,05-0,02

* 1. Lote Control. — 2. Lote con P.T.U. — 3. Lote con P.T.U. + F.C. — 4. Lote con P.T.U. + D.S.

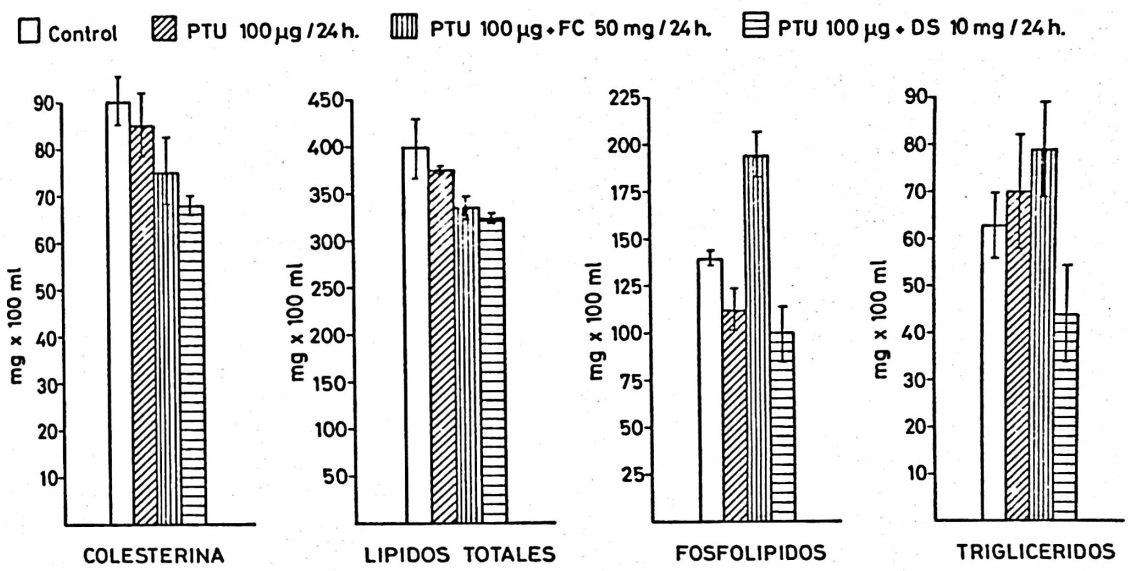

Fig. 4. *Resultado de los parámetros estudiados en los distintos lotes.*

ESTUDIO DEL METABOLISMO LIPÍDICO (tabla II y figura 4).

El PTU provocó descenso significativo (0,02-0,01) de los fosfolípidos, en relación con los controles. La FC incrementó los valores controles de fosfolípidos ($P < 0{,}001$).

El DS redujo significativamente las distintas fracciones lipídicas: colesterina ($P < 0{,}001$); lípidos totales ($P < 0{,}02$); fosfolípidos ($P = 0{,}02$-$0{,}01$) y triglicéridos ($P = 0{,}05$-$0{,}02$).

Discusión

Los resultados referidos, por un lado confirman el trabajo de UMEHARA *et al.* (3), y en algunos aspectos lo complementan. El estudio de la función tiroidea que se ha llevado o cabo en este trabajo ha permitido puntualizar el mecanismo de acción de los dos agentes ensayados en la rata con bocio provocado por el PTU.

El efecto antibocioso de la FC y del DS fue evidente. El peso tiroideo de los animales tomando PTU ($\bar{x}$: 29,75 ± 7,5 mg por ciento) descendió a 15,60 ± 6,24 mg por ciento cuando se añadió FC y a 13,08 ± 2,13 mg por ciento al suplementar con DS. Estos valores continuaban siendo mayores que los controles de sólo 7,67 ± 1,34 mg por ciento. Es posible que aumentando las dosis de ambasd rogas (FC y DS) pudiese conseguirse una desaparición completa del bocio, y en tal sentido está programado el trabajo.

En cuanto al mecanismo de acción parece ser distinto para ambos agentes. La FC posiblemente actúe de modo preferente sobre el transporte activo del iodo al interior del tiroides, estimulando acaso a la ATP-asa, bien directamente o a nivel hipofisario, aumentando la secreción de TSH. Este efecto se ve reflejado en un aumento notable de la secreción de hormona marcada (PBI^{131}), en forma estable (PBI^{127}), y sobre todo de la síntesis intratiroidea de tiroxina. Pero además favorece la utilización de I^{131} tiroideo, rompiendo acaso el bloqueo de su organificación inducido por el PTU. El hecho de que el porcentaje de DIT no se modifique significativamente, implica la posible conversión directa de MIT en T_4.

Algunos de los resultados obtenidos en

las ratas que se suplementan con DS presuponen un mecanismo diferente para esta droga. Los valores de captación tiroidea aseguran que su posible acción estimulando el transporte activo de I^{131} al interior del tiroides, es menos intenso que el de la FC. Un rasgo diferencial lo constituye el aumento significativo de I^{127} tiroideo, lo que presupone que la difusión pasiva del ioduro esté favorecida. Naturalmente, este ioduro se metabolizaría de modo lento, de ahí los valores relativamente bajos de T_4 en la cromatografía tiroidea y del PBI^{131} sérico; sin embargo, la secreción hormonal estable o PBI^{127} se realizaría de modo eficaz y la función tiroidea se restablecería a niveles normales.

Las modificaciones de los valores basales de lípidos tras la administración de PTU solo o asociado a FC o DS, son discordantes. Por un lado, el PTU solo o asociado a DS hace descender los fosfolípidos, que aumentan por el contrario cuando al PTU se añade FC. El DS hace descender significativamente las distintas fracciones de lípidos estudiados. Estos resultados obtenidos no permiten por el momento fundamentar el mecanismo antibocioso de ambas sustancias empleadas (FC y DS) en las modificaciones que inducen en el metabolismo lipídico.

Resumen

En ratas macho Wistar de 200 a 250 g de peso se ha comprobado que la fosforilcolina y el dextrán sulfato inhiben la acción bociógena del propiltiouracilo, con disminución significativa del tamaño del bocio, aumento de la captación tiroidea de I^{131}, elevación del contenido de iodo estable tiroideo, del PBI^{131} y del PBI^{127} séricos, y notable incremento de la síntesis hormonal intratiroidea.

Las modificaciones que sobre el metabolismo lipídico provocan ambas sustancias no guardan relación con el efecto antibocioso desarrollado.

Bibliografía

1. García de Jalón Sanz, J. y Muñoz Rodríguez, M.: *R. esp. Fisiol.*, 26, 53, 1970.
2. Muñoz Rodríguez, M.: *R. esp. Fisiol.*, 26, 203, 1970.
3. Umehara, S., Otsuka, S., Setoyama, A., Hiramine, T. and Tezuka, T.: Proc. 3rd Asia and Oceania Congr. Endocrinol. Manila (Filipinas), 1967. Edit. A. D. Litonjua, p. 604.