

II. EFECTOS DE LA SULPIRIDA, CLONAZEPAM, AMFOTERICINA B Y 5-FLUOROCITOSINA SOBRE LA FUNCION TIROIDEA

Dr. Carlos E. Guzzo, Jefe de Trabajos Prácticos.

Prof. Dr. Hugo F. Abitbol, Profesor Titular.

Dr. Jorge F. Miller, Auxiliar de Docencia e Investigaciones.

Sección Endocrinología y Radioisótopos. Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, U. N. C., Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Se midió captación de yodo en tiroides, y PBI-131 en grupos de ratas no tratadas y tratadas con las siguientes drogas: sulpirida, clonazepam, amfotericina B y 5-fluorocitosina.

La sulpirida aumentó la captación de yodo por tiroides, sin producir cambios en los niveles plasmáticos de PBI-131.

SUMMARY

Iodine-131 uptake, and PBI-131 were measured, in rats, both in control non-treated, and in treated groups. Drugs used in the treated groups were: sulpiride, clonazepam, amphotericin B and 5-fluorocytosin.

No changes were observed in the treated groups. Sulpiride increases thyroid uptake of iodine without increasing PBI-131 plasma levels.

INTRODUCCION

Se conoce un gran número de drogas que alteran la función tiroidea, tanto a nivel experimental animal como a nivel clínico.^(1,2)

Continuamente se está informando de drogas nuevas que afectan la función tiroidea: sulfametoxazol-trimetoprima,⁽³⁾ diazepam,⁽⁴⁾ clofibrato⁽⁵⁾ e hipoglucemiantes orales.⁽⁶⁾

Sobre la base de su similitud estructural con las sulfonamidas en el caso de la sulpirida, y al diazepam en el del clonazepam, se seleccionaron a los mismos para estudiar su posible acción sobre la función tiroidea. También se han estudiado la amfotericina B y la 5-fluorocitosina, dado que actualmente se investigan en nuestra cátedra por su posible efecto tripanosomicida;⁽⁷⁾ asimismo en relación a estas dos últimas se ha tenido en cuenta que la 5-fluorocitosina (5-FC) es una potente droga con fuerte acción selectiva sobre el metabolismo de los ácidos nucleicos, y la amfotericina B tiene una intensa acción sobre los esteroides de las membranas celulares, en hongos, pero no en el hombre. Sin embargo, ambas tienen efectos tóxicos sobre diversos tejidos del ser humano.^(8,9)

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron ratas albinas Wistar, con un peso corporal promedio de 275 g, alimentadas intraperitonealmente de la siguiente manera: con una dieta pobre en yodo-50 µg yodo/kg peso seco. Las drogas se administraron intraperitonealmente de la siguiente manera: sulpirida, 36 mg/kg/día durante 17 días; clonazepam, 150 µg/kg/día durante 17 días; amfotericina B, 2,5 mg/kg/día durante 17 días, y 5-FC, 15 mg/kg/día durante 4 días.

La captación de yodo se determinó 48 horas después de la administración de 10 U. Ci de I-131, por vía i.p., en un volumen de 0,5 cm³. Previa

extracción de sangre por punción cardíaca para determinación de PBI-131 los animales fueron muertos por un golpe en la cabeza, luego fueron tiroidectomizados y la glándula tiroides medida en un contador de pozo con cristal de yoduro de sodio activado por talio (Harshaw-England) de 2 x 2 pulgadas, acoplado a un espectrómetro alfanuclear modelo EI-72408. El PBI-131 se determinó sometiendo 1 cm³ de plasma a precipitación con una solución de ácido tricloroacético al 10 %, centrifugación a 3.000 r.p.m. y doble lavado. Los resultados se expresaron en cuentas netas por minuto (cpm) del precipitado.

Se estudió un grupo control para los grupos tratados con sulpirida y clonazepam. Tanto la amfotericina B como el grupo tratado con 5-FC, tuvieron cada uno un grupo control para comparación.

RESULTADOS

El peso de la glándula tiroides en todos los grupos fue de 13 ± 2 mg. No se observó efecto bociógeno en ninguno de los grupos estudiados.

Únicamente la sulpirida estimula la captación de yodo por tiroides (tabla I); las restantes drogas no ejercen efecto alguno.

Tabla I

GRUPO	n =	CAPTACION I-131 % dosis	p
Control	10	8,4 ± 1,31	
Sulpirida	5	16,5 ± 2,88	< 0,01
Clonazepam	9	13,2 ± 3,23	< 0,15
Control	5	11,6 ± 1,52	
Amfotericina	5	11,5 ± 2,32	< 0,47
Control	4	10,7 ± 2,90	
5-FC	4	13,8 ± 2,14	< 0,20

TABLA I. Captación de iodo-131 por tiroides, expresada en porciento de la dosis administrada $\pm$ ESM (Error Standard de la Media). n = es el número de animales estudiados en cada grupo. La significación de la diferencia entre las medias de los distintos grupos fue estimada de acuerdo con el test de Student. Sulpirida y clonazepam se compararon con un grupo control. Amfotericina B y 5-fluorocitosina tuvieron sus propios grupos control para comparación.

Las drogas administradas, en cambio, no ejercen efecto alguno sobre los niveles plasmáticos de PBI-131 (tabla II).

Tabla II

GRUPO	n =	PBI-131 cpm/min.	p
Control	4	60 $\pm$ 13,3	
Sulpirida	4	54 $\pm$ 19,4	< 0,40
Clonazepam	4	60 $\pm$ 12,4	< 0,49
Control	4	52 $\pm$ 13,9	
Amfotericina	4	51 $\pm$ 15,1	< 0,40
Control	4	54 $\pm$ 19,3	
5-FC	4	56 $\pm$ 17,3	< 0,40

TABLA II. PBI-131 en plasma, expresado en cuentas netas por minuto (cpm), en el precipitado $\pm$ ESM (Error Standard de la Media). n = es el número de animales estudiado en cada grupo. La significación de la diferencia entre las medias fue estimada de acuerdo con el test de Student. Sulpirida y clonazepam se compararon con un grupo control. Amfotericina B y 5-fluorocitosina tuvieron sus propios grupos control para comparación.

DISCUSION

Como sabemos, la amfotericina B y la 5-FC tienen efectos potentes sobre esteroides de membrana y sobre los ácidos nucleicos sólo en hongos, pero no en el hombre.^(10,11) NO es pues sorprendente que no causen ningún efecto sobre la

función tiroidea en animales como la rata. Muy probablemente esta no interferencia con la función tiroidea se deba al hecho de que estas drogas no son activas, en general en estructuras celulares de animales mamíferos, únicamente hongos. Más aún, los ácidos nucleicos y esteroides de membrana del tipo afectado por la 5-FC, y la amfotericina B no parecen tener conexión con el proceso activo de captación de iodo por tiroides, a partir del líquido extracelular.⁽¹²⁾

Por otro lado, es llamativo encontrar un compuesto sulfónico que afecte de modo positivo la captación de iodo por la tiroides; nosotros sabemos que las sulfonamidas son bociogénicas a veces, e inducen una disminución variable de la captación de iodo.⁽¹⁶⁾ Sabemos también que la carbutamida y la sulfadiazina son los más potentes y que la sulfaguanidina es muy activa a este respecto, pero que ni la guanidina ni el ácido sulfanílico^(12,13) tienen ningún efecto sobre la función tiroidea. No conocemos compuestos sulfónicos que estimulen la captación de iodo por tiroides.

Sin embargo, no hay razón por la que una pequeña diferencia estructural entre drogas con radicales sulfonamida puedan tener aún efectos opuestos sobre un mismo metabolismo, o función; precisamente drogas con radicales sulfonamida son potentes hipoglucemiantes, como las sulfonilureas, y otras, por ejemplo, son poderosos hiperglucemiantes, como el diazóxido. Se debe destacar, además, que hay situaciones bien conocidas en las que existe un aumento de la captación de iodo, sin incrementos concomitantes en los niveles de PBI.⁽¹⁴⁾ En ausencia de hipertiroidismo, la acumulación de iodo-131 está aumentada en un número de trastornos en los que el iodo, acumulado es ineficiente o ineficazmente utilizado en la manufactura y secreción de hormonas activas. Aquí el defecto en la síntesis hormonal lleva a una situación de hipersecreción de TSH, que a su turno produce bocio, y estimulación de todos los pasos, en la síntesis hormonal, que responden a la TSH.

BIBLIOGRAFIA

- Grayson, R. R.: "Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test". *Am. J. of Med.*, 28:397, 1960.
- Maloolf, M., y Soodak, M.: "Intermediary metabolism of thyroid tissue and the action of drugs". *Pharmacol. Rev.*, 15:1, 1963.
- Kobayashi, R.; Harada, A.; Kanno, Y., y col.: "Potentiation of goitrogenic action of sulfonamide, by trimethoprim". *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 142:3, 1973.
- Clark, F.; Hall, R., y Ormston, B. J.: "Diazepam and tests of thyroid function". *Brit. Med. J.*, 1:585, 1971.
- Muñoz-Rodríguez, M., y Torrano, E.: "Efecto del clofibrato sobre la función tiroidea". *Rev. Esp. Fisiología*, 29:17, 1973.
- Astwood, E. B.; Sullivan, J.; Bisell, A., y col.: "Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat". *Endocrinology*, 32:210, 1943.
- Abitbol, H.; Scheer, A.; Piulats, E., y col.: "Effective action of amphotericin B on the trypanosoma cruzi's treatment of experimental infections". *Acta Physiologica Latinoamericana*, XI: 147, 1961.
- Utz, J. P.; Bennet, J. E.; Brandriss, M. W., y col.: "Amphotericin B toxicity combined clinical staff conference at the National Institutes of Health". *Ann. Int. Med.*, 61:334, 1964.
- Weese, W. C.: "Fluorocytosine therapy". *Ann. Int. Med.*, 77: 1003, 1972.
- Kinsky, S. C.: "Nystatin binding by protoplasts and a particulate fraction of *Neurospora crassa*, and a basis for the selective toxicity of polyene antifungal antibiotics". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 48:1049, 1962.
- Van de Velde, A. G.: "5-FC in the treatment of mycotic infections". *Ann. Int. Med.*, 77:43, 1972.
- Mackenzie, J. B., y Mackenzie, C. G.: "Effects of sulfonamides on the thyroid gland". *Fed. Proc.*, 1:122, 1942.
- Murray, I. P. C., y McGirr, E. M.: "Iodine metabolism in thyroid dysfunction". En Pitt-Rivers, R., y Trotter, W. R. (eds): "The Thyroid Gland". Washington, Butterworths, 1964.
- Stanbury, J. B.: "Familial goiter". En Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B., y Frederickson, D. S. (eds): "The Metabolic Basis of Inherited Disease". New York, McGraw-Hill Book Co., 1966.