

brazo o lateral, distancia del tallo, peso, fecha.

Resultados: Grupo A: Brazos largos con rendimiento más altos. En ambos lados rendimientos de los laterales aproximadamente 3 veces los rendimientos de los brazos. En ambos lados no hay diferencias entre rendimiento de los 4 niveles. Aumento de distancia respecto al tallo significa en ambos lados disminución progresiva de rendimientos; entre 0,0 y 1,0 m. maduran el 61,3% (brazos cortos) y el 49,2% (brazos largos) de los frutos. Peso del fruto uniforme en toda la planta. La cosecha progresa del centro y nivel más bajo hacia los extremos y niveles más altos; en los brazos largos los frutos no alcanzan la madurez en los sectores más distantes de los niveles superiores (3,4). Grupo B: los resultados corresponden en todos los detalles a los brazos largos del Grupo A.

Conclusiones: Distancias de 6 o más metros entre plantas disminuyen el rendimiento por hectárea. Se debe examinar la posibilidad de incrementar el rendimiento mediante aumento del ramaje en la zona céntrica de la planta.

AGENTES ANTITIROIDEOS SINTETICOS Y DE ORIGEN NATURAL

Eduardo Gaitán, M.D.¹

Los agentes antitiroideos son compuestos que interfieren en uno o varios pasos la síntesis hormonal tiroidea^{1,2}. De acuerdo con el sitio donde se produzca esta acción, los agentes antitiroideos, sintéticos o de origen natural, pueden dividirse en 3 grandes clases o grupos. Comprenden todas las sustancias que se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo y demás drogas empleadas contra otras enfermedades pero que poseen también actividad antitiroidea. La Figura 1 muestra los diversos agentes sintéticos y su sitio de acción en la glándula tiroidea.

En la primera clase están aquellos compuestos que inhiben el transporte activo del yodo a través de la célula folicular tiroidea, cuyos principales ejemplos son aniones monovalentes de los tipos tiocianato (SCN^-) y perclorato (ClO_4^-). Estos iones monovalentes ejercen una acción de competencia en el transporte activo del yodo, por poseer un volumen molecular similar al de este elemento. Al interferir con el transporte activo del yodo disminuyen la concentración tiroidea de este sustrato necesario para la síntesis hormonal, por lo cual los percloratos se han utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo. Sin embargo, la acción competitiva de estos iones monovalentes, puede ser contrarrestada elevando la concentración plasmática del yodo con lo cual este pasa al interior de la glándula tiroidea por

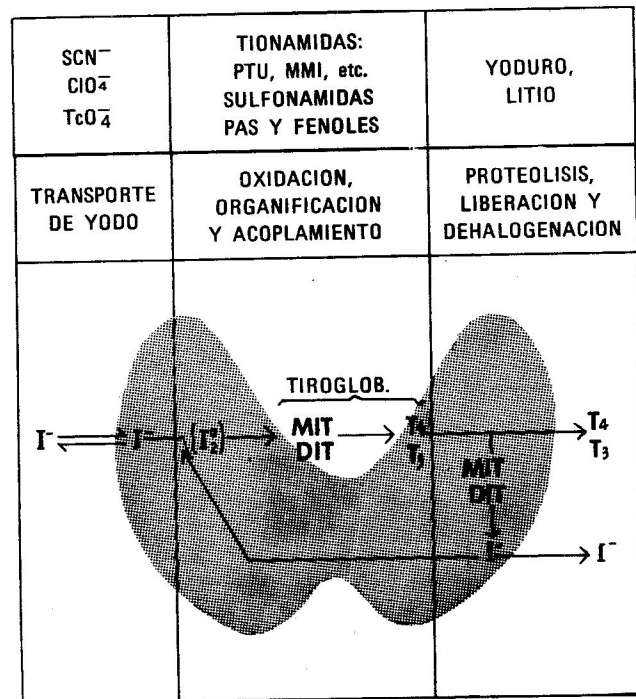


FIGURA 1. Agentes antitiroideos sintéticos y su sitio de acción en la glándula tiroidea. PTU: propiltiuracilo. MMI: metil-mercaptimidazol o Metimazol. MIT: monoyodotirosina. DIT: diyodotirosina. T_4 : tetrayodotironina o tiroxina. T_3 : triyodotironina.

simple difusión y se aumenta así su concentración y disponibilidad para la formación de nueva hormona tiroidea. Debido a que la efectividad de estos agentes antitiroideos depende en buena medida de la ingestión de yodo y a que la administración de percloratos se ha visto complicada en algunos casos con anemia aplásica irreversible, estas drogas han caído en desuso. A diferencia de los percloratos que tan solo interfieren con el transporte activo del yodo, los tiocianatos cuando se les administra en cantidades mayores que las necesarias para competir con el transporte del yodo, inhiben a la vez el proceso de oxidación. Acción similar en cuanto a la inhibición del transporte del yodo ejerce el pertecnato (TcO_4^-), lo cual lo ha hecho útil, al ser marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, en el estudio de la función tiroidea.

Los antitiroideos del segundo grupo interfieren con los procesos de oxidación, organificación y acoplamiento de las yodotirosinas para formar las hormonas tiroideas activas, actuando posiblemente sobre la peroxidasa tiroidea y el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), inhibiendo reacciones oxidativas que parecen intervenir en los procesos mencionados. En esta clase, los agentes más importantes son las tionamidas, compuestos caracterizados por el grupo funcional $\text{S}=\text{C}\langle\text{N}=\text{$.

De manera experimental se ha visto que la administración de tionamidas en dosis cada vez mayores interfiere secuencialmente con varios pasos de la síntesis hormonal tiroidea, siendo el primer afectado, en orden de susceptibilidad, el

1. Profesor de Medicina, Universidad del Valle, Facultad de Medicina, Cali, Colombia.

proceso de acoplamiento de yodotirosinas para formar yodotironinas, luego la yodización de la monoyodotirosina (MIT) para formar diyodotirosina (DIT) y al final la yodización u organificación de la tirosina para formar la MIT. Las tionamidas no afectan en mayor grado los procesos de transporte activo de yodo y liberación de hormonas tiroideas, lo cual explicaría el por qué frecuentemente la captación tiroidea de yodo no se encuentra deprimida en pacientes hipertiroides controlados con estas drogas y el que la respuesta terapéutica se observe tan solo 2 ó 3 semanas después de iniciar su administración, tiempo que toma la depleción tiroidea de los depósitos de hormona formada con anterioridad. El mecanismo bioquímico responsable de la inhibición de síntesis hormonal por las tionamidas no está bien definido. Al parecer estas reaccionarían con un intermediario de la yodización de la tirosina, compuesto sulfenil yodado protéico, que forma sustancias mixtas disulfuradas e impide así la organificación del aminoácido. La Figura 2 muestra la estructura química de los

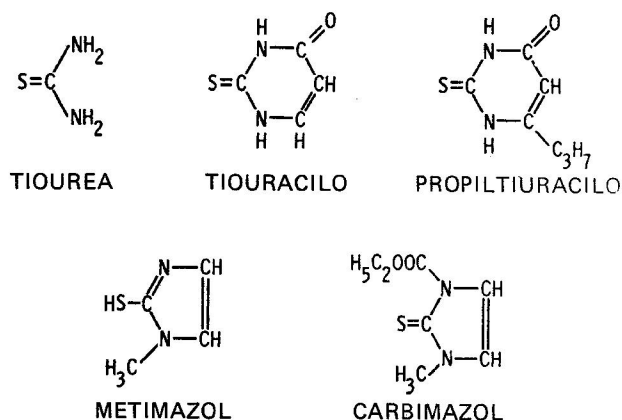


FIGURA 2. Estructura de las tionamidas antitiroideas.

exponentes más conocidos de las tionamidas sintéticas como son la tiourea, tiuracilo, propiltiuracilo, metimazol y carbimazol. Los dos empleados con más frecuencia en el tratamiento del hipertiroidismo son el propiltiuracilo y el metimazol (metil-mercaptoimidazol); este último es 10 veces más potente. En el Cuadro 1 se compara desde el punto de vista de dosis inicial, dosis de mantenimiento, efectos tóxicos de importancia, sobre todo agranulocitosis, y efectos tóxicos sin gravedad, como erupciones cutáneas, los antitiroideos más comúnmente usados. Si se quiere obtener resultados definitivos o duraderos, el tratamiento se debe continuar por no menos de un año cualquiera que sea la droga en uso. Debido a que su acción no es prolongada estas drogas deben administrarse cada 6 a 8 horas al comienzo del tratamiento y luego espaciar la dosis de mantenimiento a cada 12 horas. Si se siguen estas recomendaciones se obtienen curaciones de más de 5 años en un 50% de los pacientes. Como afortunadamente las reacciones tóxicas a estas drogas no son cruzadas, es posible el intercambio entre los agentes mencionados cuando dichas manifestaciones se presentan.

Asimismo, en presencia de depresión medular o agranulo-

CUADRO 1

Comparación entre los antitiroideos más comúnmente usados.

Compuesto	Dosis Inicial (mg)	Dosis Mantenimiento (mg)	E.tóxicos Mayores* (%)	E.tóxicos Menores+ (%)
CÁRBIMAZOL	30-50	5-20	0.7	2.0
METIMAZOL	30-60	5-20	0.3	5.0
PROPILTURACILO	300-600	50-300	0.3	3.0

* Princ. agranulocitosis

+ Princ. erupciones cutáneas

citosis la simple suspensión de la droga y la administración de corticosteroides es suficiente para que este aspecto se normalice de nuevo.

Otros antitiroideos del segundo grupo son compuestos aminoheterocíclicos como las sulfonamidas, el hipoglicemiente oral tolbutamida, el ácido para-aminobenzoico y el agente antituberculoso ácido para-aminosalicílico. Ninguna de estas sustancias se utiliza en el tratamiento del hipertiroidismo y tan solo el ácido para-aminosalicílico puede ser causante de bocio al ser administrado en dosis elevadas y por períodos prolongados en el tratamiento de la tuberculosis.

En este segundo grupo también se encuentran los llamados fenoles sustituidos, entre los cuales los más conocidos son el resorcinol y el ácido 2,4-dihidroxibenzoico, habiéndose encontrado que la mayor actividad antitiroidea la ejercen aquellos compuestos aromáticos con grupos hidroxílicos en posición "meta".

El tercer grupo está constituido por agentes que interfieren con los procesos de proteólisis y liberación de las hormonas tiroideas. Estos compuestos son principalmente los yoduros y las sales de litio, de ahí que el yodo, administrado en cantidades superiores a 2 mg diarios, complemente la acción antitiroidea de las tionamidas en la preparación para la tiroidectomía de pacientes con hipertiroidismo y en el tratamiento de las crisis tirotóxicas. Por otro lado, su administración prolongada, por ejemplo en pacientes con afecciones broncopulmonares, puede conducir al llamado bocio por yodo el cual se acompaña de hipotiroidismo en más del 50% de los casos. Al administrar yodo en cantidades mayores que las necesarias para interferir con la proteólisis y liberación de las hormonas tiroideas, se inhibe también el proceso de organificación del yodo, fenómeno denominado de Wolff-Chaikoff³.

Agentes Antitiroideos de Origen Natural

También existen compuestos naturales llamados "bociógenos ambientales" que ejercen acciones antitiroideas similares a las de los 3 grupos o clases de agentes sintéticos arriba mencionados⁴⁻⁶. La Figura 3 muestra los diferentes bociógenos naturales o ambientales y su sitio de acción en la síntesis hormonal tiroidea.

Dentro del primer grupo estarían los tiocianatos, que se encuentran en vegetales de la familia crucífera y como un glicósido cianogénico en el casabe, habiéndoseles implicado como causantes de la endemia de bocio en la región norte

de la isla Idjwi en el Zaire.

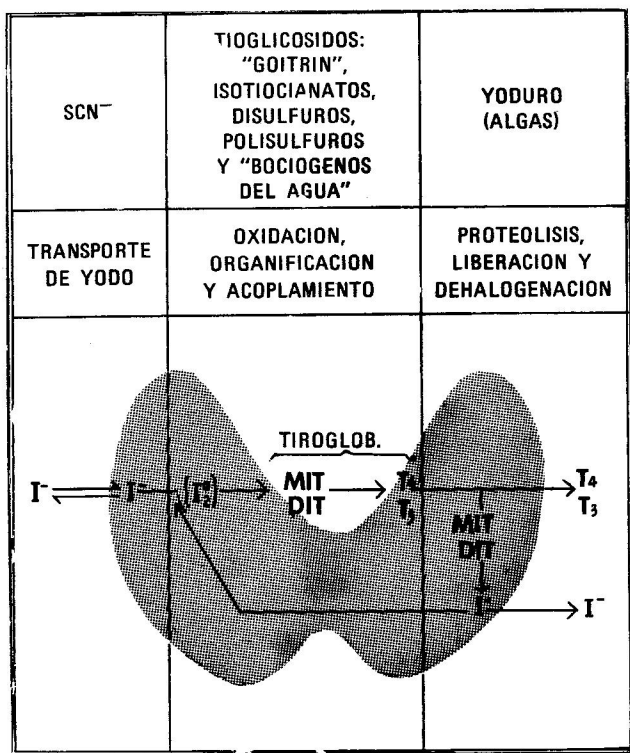


FIGURA 3. Bociógenos naturales y su sitio de acción en la glándula tiroidea.

En la **segunda clase**, los tioglicósidos que poseen el mismo grupo funcional de las tiamidas sintéticas han sido aislados de numerosos vegetales y pastos de la familia crucífera (género *Brassica*), siendo la 1-5-vinil-2-tio-oxazolidona o "goitrina" su exponente más activo. La "goitrina", excretada en el leche del ganado que se alimenta de pastos ricos en este tioglicósido, ha sido considerada como el agente causal del bocio endémico en algunas regiones de Finlandia. Los isotiocianatos que poseen el grupo funcional $R-N=C=S$, también se han encontrado en numerosas plantas de la familia crucífera, habiéndose sospechado del χ -metil-sulfonilpropil-isotiocianato o "queilorina" como factor etiológico de la endemia estacional de bocio en Tasmania.

Los tioglicósidos pueden sufrir una reestructuración de Lossen para formar isotiocianatos derivados y en algunos casos tiocianatos. Por lo tanto, la concentración de tiocianatos o isotiocianatos en un alimento dado, no representa necesariamente su verdadero potencial bociogénico. Tampoco la ausencia de estos compuestos en un alimento, excluye su posible acción antitiroidea, ya que precursores inactivos pueden convertirse en el agente activo, sea en la planta misma o en el animal una vez que este la ha ingerido. Tal es el caso de la "pro-goitrina" cuya actividad antitiroidea en el animal, es en parte debida a su conversión por acción enzimática, en un bociógeno mucho más potente, la "goitrina", y el de la "glucobrasicina", glicósido del aceite

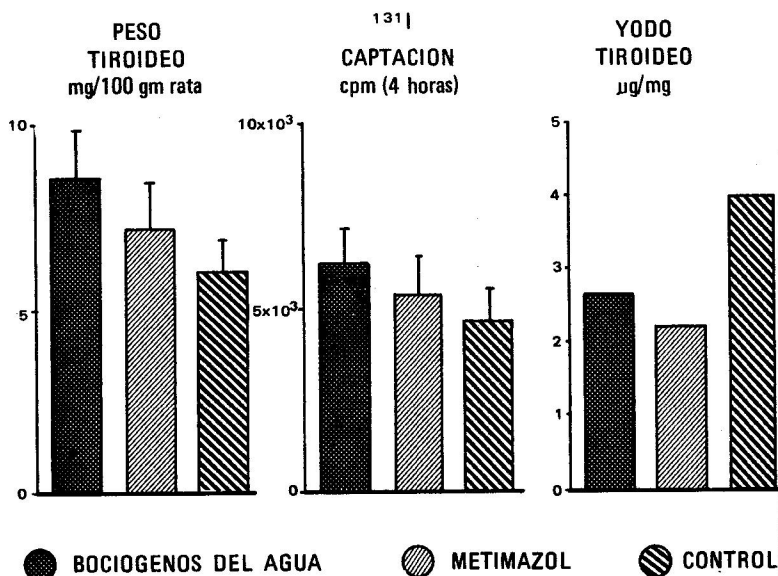


FIGURA 4. Bociogenicidad en la rata de extractos del agua de una zona de alta endemicidad. Ratas blancas (Charles River), 8 por grupo, alimentadas con 8% caseína, 14% aceite vegetal hidrogenado y 75% Sucrosa (ICN Nutr Bioch Corp) durante 77 días. Yodo: 14 $\mu g/día/rata$. Promedio de incremento en peso de las ratas: Extractos, 72%; Metimazol, 73%; Controles, 77%. E.S.

de mostaza, la cual da lugar a tiocianatos bajo la acción de una tioglicósida, "mirosinasa", enzima presente en algunas plantas. Por lo tanto, esta capacidad de plantas y animales de convertir precursores inactivos en agentes bociogénicos debe ser considerada cuando se investiga el posible papel etiológico de elementos dietéticos en una endemia de bocio.

Los pequeños disulfuros ($R-S-S-R$) y polisulfuros ($R-S_x-R$; en los cuales S_x varía de 3 a 8 átomos de azufre) pertenecen también a este segundo grupo. Los primeros han sido aislados del ajo y la cebolla y ejercen una potente acción antitiroidea en la rata. Los segundos se encuentran en pastos pero su acción antitiroidea es débil. Finalmente, cierran este segundo grupo los bociógenos del agua que han sido aislados de fuentes de abastecimiento en zonas de alta endemicidad en el Valle del Cauca en Colombia y que parecen ser compuestos orgánicos sulfurados^{6,7}.

La Figura 4 muestra la acción bociogénica en la rata, de extractos de agua de una zona de alta endemicidad, comparándola con la del metimazol (MMI). Como puede apreciarse la administración de extracto, en cantidad diaria equivale en potencia antitiroidea a 50 μg de metimazol por animal, resulta en aumento del tamaño de la glándula tiroidea, alteración de la captación de ^{131}I y disminución de la concentración del yodo (^{127}I) tiroideo. La Figura 5 muestra la actividad antitiroidea *in vitro* de compuestos aislados por cromatografía preparativa de gas, en extractos del agua bociogénica. Esta figura ilustra cómo los bociógenos del agua ejercen su acción al inhibir preferencialmente el acoplamiento de las yodotirosinas, impidiendo así la formación de las hormonas tiroideas activas.

En el tercer grupo de agentes antitiroideos naturales, las algas marinas con alto contenido en yodo parecen ser las responsables del llamado Bocio de la Costa en Hokkaido,

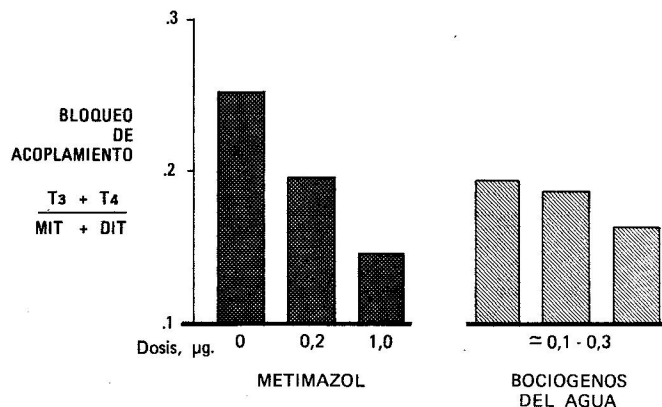


FIGURA 5. Actividad antitiroidea *in vitro* de compuestos aislados de los extractos bociogénicos por cromatografía preparativa de gas (CPG). Las barras representan el promedio de 3 bioensayos, cada uno corrido en duplicado. T₃ + T₄: tironinas marcadas con ¹³¹I; MIT + DIT: tirosinas marcadas con ¹³¹I. El n-hexil sulfuro fue usado como standard de referencia en la CPG, para calcular la concentración aproximada de los bociógenos del agua.

Japón, donde los nativos que se alimentan de ellas pueden ingerir diariamente más de 20 mg de yodo. Al eliminar las algas de la dieta los bocios desaparecen, demostrándose así el papel etiológico de estas plantas³.

Mecanismos de Bociogénesis

La ingestión sostenida de agentes sintéticos o de origen natural resulta frecuentemente en la aparición de bocio. La disminución en la concentración de hormonas tiroideas circulantes, que resulta de la inhibición en la síntesis hormonal tiroidea y el consecuente aumento de tirotrópina (TSH) plasmática, ha sido invocado como el mecanismo productor del bocio. Sin embargo, también se ha observado la aparición y persistencia de bocio en presencia de niveles plasmáticos normales de TSH, yoduro y hormonas tiroideas⁸. Por lo tanto, para entender el proceso de bociogénesis, deben considerarse otros posibles mecanismos. Uno sería el de la alteración del sistema de autorregulación de la glándula tiroidea⁹, debida a la acción de un agente anti-

roideo natural del tipo de las tionamidas, el cual inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas sin alterar su liberación, llevaría a la concentración del yodo tiroideo y por ende a una mayor sensibilidad de la célula folicular tiroidea a la acción tirotrópica de la TSH, fenómeno éste último ampliamente demostrado experimentalmente en la rata¹⁰.

Reconocimientos

El autor agradece a las Sras. Gloria de Sinisterra y María Nelly de Sarria la asistencia técnica en varias de las investigaciones mencionadas en este trabajo, así como a la Sra. Nelsy de Bonilla el trabajo de secretaría.

Algunas de las investigaciones en este trabajo han sido financiadas por el Fondo Colombiano de Investigaciones Científicas (COLCIENCIAS), el Centro Internacional de Investigación Médica (ICMR) de las Universidades de Tulane y del Valle y la Donación AM-05763 en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (USPHS).

REFERENCIAS

- Green, W.L.: Mechanisms of action antithyroid compounds. In *The Thyroid*, 3rd. Ed., Werner S.C. e Ingbar S.H. (eds.), Harper & Row Publishers, New York, 1971, pp. 41-51.
- Ingbar, S.H. y Woeber, K.A.: The Thyroid Gland, In *Textbook of Endocrinology*, 5th Ed. Williams, R.H. (ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, pp. 95-232.
- Wolff, J.: Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med* 47: 101-124, 1969.
- Greer, M.A.: The natural occurrence of goitrogenic agents. *Recent Prog Hormone Res*, 18: 187-219, 1962.
- Podoba, J. y Langer, P.: Naturally occurring goitrogens and thyroid function. Slovak Academy of Sciences, Bratislava, 1964.
- Gaitán, E., Merino, H., Rodríguez, G., Sánchez, G. y Meyer, J.D.: Environmental Goitrogens. In *Biochemical basis of thyroid disease*. *Endocrinology* Scow, R.O. (ed.). Excerpta Medica Foundation, ICS 273, Amsterdam, 1973, pp. 1143-1149.
- Gaitán, E.: Water-borne goitrogens and their role in the etiology of endemic goiter. In *World Review of Nutrition and Dietetics*, Vol. XVII, Bourne, G.H. (ed.) S. Karger, Basel-Munchen-New York, 1973, pp. 53-90.
- Wahner, H.W., Mayberry, W.E., Gaitán, E. y Gaitán, J.E.: Endemic goiter in the Cauca Valley. III. Role of serum TSH in goitrogenesis. *J Clin Endocr* 32: 491-496, 1971.
- Ingbar, S.H.: Autoregulation of the thyroid. *Mayo Clin Proc* 47: 814-817, 1972.
- Bray, G.A.: Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 47: 1640-1647, 1968.

La Beneficencia del Valle del Cauca contribuye a la publicación de Acta Médica del Valle en su esfuerzo por mejorar la atención médica de la región.