

EDITORIALES

SULFONAMIDAS Y METABOLISMO DEL YODO

La observación por distintos autores del efecto bociógeno de la tiourea y otros compuestos sulfonamídicos, ha despertado considerable interés. Llevando incluso a emplear estas sustancias en el tratamiento del hipertiroidismo.

Los datos recogidos hasta el presente parecen indicar que estos efectos de las sulfonamidas se deben a una disminución de la capacidad del tiroides para formar su hormona, pero no existen datos suficientes para explicar el mecanismo de acción de las mismas, aunque los autores se inclinan a creer que la acción se ejerce directamente en la misma glándula.

La intervención de las drogas que nos ocupan en la formación de la hormona tiroidea puede hacerse en una de las tres etapas siguientes:

1.^a Utilización selectiva del yodo que circula por la sangre, por la glándula tiroides.

2.^a Incorporación del yodo en la molécula de diiodotirosina y tiroxina.

3.^a Liberación de la hormona en el torrente sanguíneo.

Datos muy recientes han demostrado que la acción de las sulfonamidas debe ejercerse precisamente en la segunda de las etapas antes expuestas; o lo que es lo mismo, que la acción "antitiroidea" de las sulfonamidas se explicaría por una incapacidad de la glándula tiroides para incorporar el yodo en la molécula de diiodotirosina y en la de tiroxina.

La demostración experimental del hecho ha sido conseguida en los últimos meses por distintos grupos de investigadores americanos.

Por una parte KESTON, GOLDSCHMITH, GORDON y CHARIPPER, han administrado yodo radioactivo a dos lotes de ratas, uno de los cuales es alimentado con una cierta cantidad de tiourea. A las 48 horas los animales son sacrificados, observándose que los que reciben tiourea apenas poseen yodo radioactivo en el tiroides, mientras que los otros ofrecen cantidades considerables de yodo radioactivo, que se encuentra principalmente en combinación orgánica. De la misma manera experimentos *in vitro* demuestran que los tiroides inoculados con tiourea, no incorporan el yodo radioactivo en moléculas orgánicas, al revés de lo que ocurre con los normales incubados en un medio sin dicha droga.

En el mismo sentido hablan las experiencias más extensas realizadas por FRANKLIN y CHAIKOFF, con cortes de tejido tiroideo. Estos autores han podido demostrar que a concentración milimolar, la sulfanilamida, sulfoguanidina, sulfopiridina, sulfotiazol y sulfodiazina, deprimen la capacidad de formación *in vitro* de diiodotirosina y tiroxina por el tejido tiroideo. Es de notar que a la concentración empleada la sulfanilamida no modifica para nada la notable capacidad de absorción del yodo que mues-

tra el tejido tiroideo. El efecto debe atribuirse por tanto a incapacidad de transformación y no de fijación del yodo del medio.

Los autores piensan que el efecto de las sulfonamidas al deprimir la capacidad de síntesis de las hormonas yodadas del tiroides, debe consistir en la paralización de algún sistema enzimático, de los que participan en dicha síntesis. De los sistemas conocidos se sabe que participa en la misma el sistema citocromo-citocromo-oxidasa; pero éste no es influido por las sulfonamidas a concentración centimolar. Es interesante el hecho de que la oxidación catalítica del ácido paraaminobenzoico por la peroxidasa es inhibida por las sulfonamidas, según LIPMANN, pero no se conoce la participación que esta reacción pueda tener en la síntesis de las hormonas tiroideas.

Las experiencias de FRANKLIN y CHAIKOFF, realizadas como las de KESTON y colaboradores con yodo radioactivo, tienen valor considerable por cuanto se ha demostrado que la incorporación del yodo radioactivo es un fenómeno "vital" ligado a la integridad de la estructura celular; que no tiene lugar si se trituran y homogenizan los cortes de tiroides, o cuando se paraliza el sistema respiratorio de la citocromo-oxidasa. Con ello queda invalidada la posible objeción de que la incorporación del yodo radioactivo a las moléculas de tiroxina y diiodotirosina, pudiera ser una simple reacción de intercambio.

Las experiencias prueban por tanto de manera muy convincente que las sulfonamidas inhiben la formación de las hormonas yodadas del tiroides por inhibición de la capacidad de introducir el yodo en las moléculas orgánicas, y sin modificar en nada la capacidad de absorción de yodo del tejido tiroideo.

BIBLIOGRAFÍA

- RICHTER, C. P. y CLISBY, K. H. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 48, 684, 1941.
KENNEDY, T. H. — Nature, 150, 233, 1942.
MACKENZIE, C. G. y MACKENZIE, J. B. — Endocrinology, 32, 185, 1943.
KESTON, A. S., GOLDSMITH, E. D., GORDON, A. S. y CHARIPPER, H. A. — Jour. Biol. Chem., 152, 241, 1944.
FRANKLIN, A. L. y CHAIKOFF, I. L. — Jour. Biol. Chem., 152, 295, 1944.
LIPMANN, F. — Jour. Biol. Chem., 139, 977, 1941.

METABOLISMO DEL ALCOHOL Y VITAMINA B₁

Repetidas observaciones clínicas, recogidas sobre todo por autores americanos, han llamado la atención sobre las relaciones entre el alcohol y la vitamina B₁ y singularmente acerca del papel que el

alcoholismo puede jugar como determinante de cuadros de avitaminosis B₁ en la especie humana. En parte las alteraciones carenciales de vitamina B₁ coincidentes con alcoholismo, pueden ser producidas por un mecanismo semejante al que produce otras avitaminosis en condiciones análogas, es decir, por una mala utilización digestiva consecutiva a las lesiones que en los órganos de la digestión provoca el alcoholismo crónico.

En el caso concreto de la vitamina B₁, el aumento del valor calórico de la dieta por la ingestión de alcohol, sin un aumento paralelo del aporte de tiamina, y la coincidencia de dietas pobres en tiamina en los alcohólicos habituales, son hechos que han sido también tenidos en cuenta.

Aparte de estos hechos es digno de notarse que algunas observaciones hacen recaer sobre la tiamina un papel de posible importancia en el metabolismo del alcohol. En efecto, los autores americanos BERG, STOTZ y WESTERFELD, sostienen la teoría de la formación intermediaria de acetoina, producto que se deriva de la unión de una molécula de ácido pirúvico con una de acetaldehído, mediante una reacción catalizada por la difosfotiamina.

A su vez, el acetaldehído es un producto de la oxidación del alcohol, y los estudios recientes de dichos autores demuestran que la transformación de dicha substancia en acetoina se encuentra muy dificultada en la deficiencia de tiamina, en las papilas de cerebro.

Estas observaciones parecen concordar con las de JOLLIFFE y colaboradores, según las cuales los individuos con polineuritis alcohólica consumen una cantidad de tiamina suficiente para sus necesidades normales, pero insuficiente para cubrir éstas y las impuestas por el consumo de alcohol.

Sin embargo, observaciones experimentales realizadas en ratas por LOWRY, SEBRELL, DAFT y ASHBURN, parecen demostrar que la adición de alcohol por el contrario, es capaz de retrasar la aparición del cuadro de polineuritis.

Así, pues, aunque los datos antes expuestos indican una relación de la tiamina con el metabolismo del alcohol, no bastan para explicar el mecanismo íntimo de dicha relación.

Muy recientemente BERG, STOTZ y WESTERLAND, han vuelto sobre la cuestión investigando detenidamente el curso del metabolismo del alcohol en animales privados de vitamina B₁.

El hecho más importante que sirve de punto de partida a los autores es que la reacción limitante en el metabolismo del alcohol es su transformación en

acetaldehído, es decir, que la desaparición del acetaldehído resultante de la oxidación del alcohol, se verifica con mucha mayor rapidez que su formación. En esto coinciden las observaciones de los autores americanos con las clásicas ideas de LUNDGAARD y otros autores escandinavos, que sostienen la necesidad de una previa oxidación del alcohol en el hígado, para que luego pueda seguir su degradación metabólica.

En el último estudio de BERG y colaboradores las experiencias se han realizado en pichones sometidos a dieta carente de vitamina B₁. En estos animales la velocidad metabólica del alcohol no parece alterada. Siendo la oxidación del acetaldehído, la reacción dependiente de la difosfotiamina, es lógico que la atención haya recaído sobre ella. Las observaciones realizadas demuestran que dicha reacción cursa sin alteración en la deficiencia de tiamina lo que parece probar que, o bien la desaparición del acetaldehído se verifica por otro mecanismo aparte de su transformación en acetoina, o que a pesar de la carencia de vitamina B₁ existe difosfotiamina suficiente para asegurar la desaparición de todo el acetaldehído formado por la oxidación del alcohol.

Por otra parte, la administración de piruvato, hace aumentar la desaparición del alcohol en los perros carentes de tiamina igual que en los normales. Esta observación hace presumir a los autores que la desaparición del alcohol debe verificarse más bien por un mecanismo de óxidorreducción acoplada, entre el piruvato y el alcohol, y no por la condensación del piruvato con el acetaldehído como se suponía en sus primeros trabajos. Esta última reacción debería estar alterada en la deficiencia de tiamina, mientras que la primera es independiente del aporte de esta vitamina.

Los resultados más recientes parecen demostrar por tanto, que la utilización del alcohol podría verificarse sin paso obligado por la etapa de acetaldehído y con independencia de la difosfotiamina, al menos en el caso del alcohol metabolizado bajo la influencia del pirúvico.

BIBLIOGRAFÍA

- WESTERFELD, W. W., STOTZ, E. y BERG, R. L. — Jour. Biol. Chem., 144, 657, 1942.
WESTERFELD, W. W., STOTZ, E. y BERG, R. L. — Jour. Biol. Chem., 149, 237, 1943.
JOLLIFFE, N., COLBERT, C. N. y JOFFE, P. M. — Amer. Jour. Méd. Scienc., 191, 515, 1936.
LOWRY, J. V., SEBRELL, W. H., DAFT, F. S. y ASHBURN, L. L. — Jour. Nutrit., 24, 73, 1942.
BERG, R. L., STOTZ, E. y WESTERFELD, W. W. — Jour. Biol. Chem., 152, 51, 1944.