

INHIBICION DEL TIMO Y EL CRECIMIENTO
POR ACTH Y CORTICOIDES

+ + + + +

Doctores Plutarco Naranjo, Enriqueta
de Naranjo, Ruperto Escaleras y Edgar
Samaniego

+ + + +

Facultad de Medicina, Universidad Central
y Laboratorios "LIFE",
Quito.

Se conoce, desde hace muchos años, que la extirpación del timo, en los animales adultos, no provoca, en forma inmediata, ningún grave trastorno, a tal punto que no puede hablarse de un síndrome de deficiencia timica. En cambio, según han podido demostrar las investigaciones efectuadas en los últimos ¹⁻⁵ años, en forma tardía, después de varios meses de la extirpación, comienza a producirse la insuficiencia, la misma que se manifiesta por una incapacidad para producir anticuerpos contra antígenos nuevos, incapacidad para rechazar células y tejidos heterólogos y desarrollo de trastornos autoinmunes. Este síndrome timoprivo es grave y aún fatal en los animales impúberes, más grave mientras más tierno es el animal. En este caso, no solamente se desarrolla el síndrome de insuficiencia e incompetencia inmunitaria, sino que también se produce un marcado déficit en el crecimiento y desarrollo de los animales.

Según muchas evidencias⁶⁻⁸, el timo, entre otras funciones, tendría también la de glándula endocrina, cuyo funcionamiento estaría en estrecha interrelación con otras glándulas de secreción interna. Es conocido que la administración de altas dosis de hormonas sexuales⁷, en animales recién nacidos, produce una fuerte reducción del timo. La presente serie de experiencias se diseñó con el objeto de estudiar el efecto tanto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cuanto de varios corticoesteroides, sobre el peso del timo y el crecimiento de los ratones.

MATERIALES Y METODOS

Las experiencias se realizaron en ratas Wistar y ratones Swiss-Webster, de nuestra propia colonia de animales. Las condiciones de mantenimiento y de alimentación han sido des-

critas en trabajos anteriores^{9,10}. Cada procedimiento, cada dosis de droga, se ensayó sobre un grupo de 10 animales.

Evolución normal del timo.— Para fines comparativos se hizo un ensayo inicial, consistente en la determinación del peso normal del timo y los testículos y la determinación de su peso relativo, en relación al peso total del organismo. A partir de la primera semana de edad, grupos de 10 ratas fueron sacrificados cada 2 semanas hasta la undécima semana de edad y cada 5 y finalmente cada 10 semanas, hasta las 31 y 51 semanas de edad, respectivamente.

Peso del timo y otros órganos.— Para la determinación del peso del timo y otros órganos, los animales fueron sacrificados introduciéndoles en una cámara con una alta concentración de éter, con lo que se produjo la muerte en un lapso de 2-3 minutos. Se procedió de inmediato a extraer, quirúrgicamente, el timo, las glándulas suprarrenales o los testículos, según los casos, órganos que luego fueron pesados en balanza de precisión y, por consiguiente, todos los resultados del presente trabajo corresponden a peso "en fresco", de los respectivos órganos. El peso relativo se refiere al peso total del animal, obtenido inmediatamente antes de ser sacrificado.

Serie ACTH.— La hormona adrenocorticotropa (ACTH), se ensayó en ratones jóvenes, de 13 gm y de edad aproximada de 30 días. A una serie de animales se les administró la droga usando como vehículo la hormona "ACTHORMON RICHTER" y en otra, la droga se administró en forma de solución acuosa. Se estudiaron 2 dosis diarias: 4 y 8 U. por animal, cada dosis diaria se dividió en 2 inyecciones subcutáneas, cada una correspondiente a la mitad de las dosis indicadas. A un grupo de ani-

males, que servían de testigos, se les administró en vez de droga activa, solución salina, en el mismo volumen que el utilizado para la droga activa, es decir 0,1 cc. para 2 U. y 0,2 cc. para 4 U. Este tratamiento diario se efectuó durante 7 días y al octavo fueron sacrificados los animales, extirpados y pesados el timo y las suprarrenales.

Series corticoesteroides.— Se efectuaron 2 clases de ensayos: el primero se realizó con el objeto de establecer la DE₅₀ de hidrocortisona y dexametasona para producir una reducción del 50% del peso normal del timo. Se utilizaron, para este objeto, ratas machos de 50 gm. y de aproximadamente 25 días de edad. La droga, en forma de base, se administró en solución oleosa, por vía oral, mediante sonda gástrica. Los animales fueron sacrificados después de 48 horas de la administración de la droga, procediéndose luego a pesar los correspondientes timos. El otro ensayo, destinado a estudiar la inhibición del crecimiento de los animales, se realizó en ratones. El experimento se inició con ratones de 24 horas de edad, a los que se administró la droga, por vía subcutánea, en un volumen no mayor de 0,05 ml. La droga utilizada fue el fosfato sódico de dexametasona y la dosis se calculó en términos de la base. Se utilizaron 5 grupos de animales. El primero no fue sometido a ningún tratamiento, excepto el de determinar su peso cada 48 horas; el segundo, al cual se le administró, diariamente, solución salina y 3 grupos experimentales, cada uno de los cuales recibió una dosis diaria de dexametasona de: 1, 10 y 100 mcg/kg. Así mismo, cada 48 horas se determinó el peso de los animales.

RESULTADOS

1) Evolución del timo.— En las ratas, a la semana de edad, el timo tuvo un peso de 135 ± 7 mg, equivalente a 0,46% del peso total del organismo. Durante las 4 semanas siguientes, el peso del timo continuó aumentando, pero el aumento del peso global del organismo fue superior, de tal modo que el peso relativo del timo disminuyó rápidamente hasta la quinta semana. A partir de la quinta semana hasta la décima (Fig. 1), coincidiendo con el rápido aumento de peso de los testículos y la maduración sexual de los animales, el timo creció más rápidamente que en las semanas anteriores. A partir de la décima semana el peso absoluto del timo comenzó a disminuir rápidamente, llegando en la edad adulta, a un peso de 0,25 gm equivalente a 1 0,03% del peso total.

A la semana de edad, el timo pesó aproximadamente 4 veces más que los testículos, mientras que a partir de la quinta semana, los testículos comenzaron a tener un peso tanto relativo como absoluto mayor que el del timo.

2) Efectos del ACTH.— El ACTH, en los ratones, produjo aumento del tamaño y peso de las suprarrenales y disminución del tamaño y peso del timo (Fig. 2). El efecto fue mayor a mayor dosis, pero mientras en el caso de las suprarrenales el aumento de peso producido por el ACTH disuelto en gelatina fue muy superior al efecto producido por la misma droga disuelta en agua (las diferencias son estadísticamente significativas; $P = <0,01$), en el caso del timo, el aumento de tamaño y peso fue muy semejante para las dos soluciones (las diferencias no fueron estadísticamente significativas). Con ambas dosis, pero sobre todo con la de 4 U. de ACTH, proporcionalmente, la disminución de peso del timo es muy superior al aumento de peso de las glándulas suprarrenales.

La reducción del tamaño del timo es verdaderamente espectacular, casi llega a desaparecer; subsiste sólo en forma de un pequeño corpúsculo bilobulado, muy friable y que se desgarra con facilidad.

3) DE₅₀ para inhibir el 50% del peso del timo. - Tanto con la hidrocortisona como con la dexametasona, la reducción del peso y tamaño del timo fue proporcional a la dosis, habiendo sido posible establecer para cada droga la correspondiente regresión lineal entre el efecto y el logaritmo de la dosis (Rig. 3). La DE₅₀ de hidrocortisona, para inhibir el 50% del tamaño del timo, a las 48 horas de la dosis única de la droga, resultó ser de 57 mg/kg, la DE₅₀ de dexametasona fue de 129 mcg/kg de peso. Por consiguiente, en este efecto, la dexametasona resultó más de 4.000 veces más potente que la hidrocortisona.

4) Inhibición en el crecimiento de los animales. - Los ratones testigos, es decir aquellos que recibieron diariamente la inyección subcutánea de solución salina, alcanzaron a los 40 días de edad, un peso aproximadamente 10% menor del de los animales normales, que no fueron sometidos a ningún tratamiento medicamentoso.

Los 3 grupos de animales que recibieron la dexametasona, durante los primeros 10 a 15 días, mantuvieron el peso inicial o inclusive disminuyeron; posteriormente comenzó a observarse un lento aumento de peso (Fig. 4). Al 40º día de tratamiento, los que recibieron 1 mcg/kg de peso, alcanzaron el 55% del peso normal, en tanto que los que recibieron 10 mcg/kg sólo llegaron al 40% del peso normal. En el grupo que recibió 100 mcg/kg, no hubo ningún aumento de peso; por el contrario, a partir del tercer día de tratamiento, comenzaron

los animales a morir, produciéndose el 100% de mortalidad hacia el décimo día.

La dexametasona no sólo produjo la inhibición del peso que acaba de describirse, sino también una inhibición en el desarrollo de los animales: la apertura de los ojos, la apertura del conducto auditivo externo, el desarrollo y erección de las orejas. En el animal normal, el pelaje es blanco, brillante, sedoso, que cubre completamente la piel. En los animales tratados con dexametasona, la piel es hipotrófica, seca y descañante. En los animales tratados con el corticoide no se observaron signos de edema; por el contrario, como se acaba de mencionar, la piel fue seca y delgada.

DISCUSION

Las experiencias que acabamos de describir, revelan que el timo es un órgano altamente susceptible a la acción del ACTH, la hidrocortisona y la dexametasona. Es probable que lo será también a los otros glucocorticoides de uso terapéutico.

Es difícil interpretar el diferente comportamiento de las glándulas suprarrenales y el timo frente al ACTH administrado en dos vehículos distintos. La solución gelatinosa debería provocar un efecto más prolongado, debido al tiempo más largo de su absorción, lo cual pudo repercutir, en el caso de las suprarrenales, en mayor aumento de tamaño, cuando la misma dosis de ACTH se administró en solución gelatinosa que cuando se administró en solución acuosa; en cambio, la inhibición del timo, prácticamente fue igual, sea que la hormona se administró en gelatina o en agua. Quizá se deba a la extraordinaria susceptibilidad del timo a los corticoides, de manera que bastaría el aumento de la secreción de corticoides por parte de las suprarrenales, estimuladas por el ACTH, en cualquiera de las dos formas de administración, para que se pro-

duzca ya la intensa inhibición del tamaño y peso del timo.

Dos de nuestras series experimentales prueban que los corticoides, en las dosis que se han administrado a ratas y ratones, producen rápida e intensa inhibición del timo y una considerable inhibición en el crecimiento de los animales, así como retardo en su desarrollo. Estos resultados, aunque no pueden extrapolarse directamente a la especie humana, conducen a pensar en la posibilidad de que la administración de corticoesteroides a niños, por cualquiera razón terapéutica, especialmente si la administración es prolongada o en dosis altas, puede ocasionar cierta inhibición del timo y con ella no solamente la disminución de la actividad inmunoprotectora del organismo, sino también la disminución del crecimiento y retardo del desarrollo. Es bien conocida la actividad inmuno-supresora de los corticoesteroides. Parte de ese efecto se debería a la acción directa que estas drogas ejercen sobre el timo.

Existen ciertas pruebas indirectas de que dosis altas de corticoesteroides y tratamientos prolongados, como sucede en ciertos casos de leucemias¹¹⁻¹⁴, coinciden con un crecimiento inferior al normal, faltando por precisar, en estos pacientes, qué proporción de ese efecto se debe a los corticoesteroides y cuánto es secundario al mismo proceso leucémico.

En la búsqueda de corticoides terapéuticamente más eficientes, se ha puesto especial énfasis en los trastornos hidro-electrolíticos que pueden producir estas substancias. En efecto, a diferencia de la cortisona, los nuevos corticoesteroides, de uso terapéutico, son mucho más potentes como fármacos anti-inflamatorios y antialérgicos y producen menores trastornos electrolíticos. Por desconocimiento inicial del problema, no se puso igual empeño en la obtención de corti-

coesteroides que no sean, al mismo tiempo, agentes inmunosupresores.

En base a los nuevos conocimientos y sobre todo para la corticoterapia en niños, será conveniente que se obtengan nuevas drogas desprovistas de este efecto timo-supresor.

RESUMEN

En ratas y ratones jóvenes se ha investigado el efecto del ACTH, la hidrocortisona y la dexametasona sobre el timo y, en ratones recién nacidos, el efecto de los corticoesteroides sobre el crecimiento y desarrollo de los animales.

Se encontró que el ACTH, al propio tiempo que produce aumento de tamaño y peso de las glándulas suprarrenales, produce intensa inhibición en el timo, que se manifiesta por una gran reducción de su peso que según la dosis, puede ser hasta de más del 80% del peso normal. La hidrocortisona y la dexametasona, así mismo, producen reducción del peso del timo, proporcionalmente a su dosis. La DE₅₀ de hidrocortisona, para reducir el 50% del peso del timo fue de 57 mg/kg y la de dexametasona, de 129 mcg/kg. El crecimiento y desarrollo de los ratones se redujo grandemente por la acción de la dexametasona desde dosis de 1 mcg/kg hasta 100 mcg/kg. Con esta última dosis, todos los animales en experimentación murieron dentro de los 10 primeros días de la administración diaria de la droga.

TEXTO PARA LAS FIGURAS

Fig. 1.- Crecimiento del timo y los testículos.- Los dos diagramas superiores corresponden a las modificaciones del peso absoluto del timo y en porcentaje del peso total de las ratas, a partir de la primera semana de edad. El diagrama inferior corresponde al peso relativo (1×10) de los testículos, en relación al peso total del organismo.

Puede observarse que aunque el peso absoluto del timo aumenta progresivamente hasta la décima semana de edad, el peso relativo, con excepción del periodo puberal, disminuye progresivamente debido al más rápido crecimiento del resto del organismo.

Fig. 2.- Efecto del ACTH sobre las suprarrenales y el timo.- En la parte superior del diagrama se indica el porcentaje de aumento del peso de las suprarrenales en ratones jóvenes tratados con ACTH, por 7 días. Un grupo de animales recibió la droga en solución acuosa y otro en solución gelatinosa.

En la parte inferior del diagrama se indica, en porcentaje la disminución del peso del timo.

Fig. 3.- Efecto timo-reductor de la hidrocortisona y la dexametasona.- Reducción aguda del peso del timo por efecto de una sola dosis oral de hidrocortisona y dexametasona a ratas impúberes de 50 gm.

Fig. 4.- Inhibición del crecimiento por dexametasona.- La administración diaria de dexametasona a ratones a partir de las 24 horas del nacimiento, produjo inhi-

bición del crecimiento que, en el presente diagrama se valúa en la disminución del peso corporal en relación a animales normales y a los que recibieron sólo solución salina (grupo testigo). Con la dosis de 100 mcg los animales murieron, sucesivamente, desde el tercer día hasta el décimo día de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) MILLER, J.F.A.P.: Immunological functions of the thymus. *Lancet* 2: 748, 1961.
- 2) BURNET, M. and HOLMES, M.C.: Immunological functions of thymus and bursa of Fabricius. *Nature* 194 : 146, 1962.
- 3) MILLER, J., F.A.P.: The thymus in relation to the development of immunological capacity. *Thymus, Experimental and Clinical Studies*, a Ciba Foundation Symposium. Edit. by: G.E.W. Wolstenholme and Ruth Porter, Londres, 1966, 153 pp.
- 4) WOLSTENHOLME, B.E., and PORTER, R.(Edit.): *Thymus. Experience and Clinical Studies*. A Ciba Foundation Symposium. J. & Churchill Ltd., Londres, 1966, 538 pp.
- 5) NARANJO, P.: Timo, inmunición y alergia. Editorial Universitaria, Quito, 1969, 253 pp.
- 6) BURNET, M.: The thymus gland. *Scient. Am.* 206: 50, 1962.
- 7) LEVEY, R.H.: The thymus hormone. *Scient. Am.* 211: 66, 1964.
- 8) GOOD, R.A., GABRIELSEN, A.E., PETERSON, R.D.A., FINSTAD, J. and COOPER, M.D.: The development of the central and peripheral lymphoid tissue; Ontogenetic and phylogenetic considerations. *Thymus, Experimental and Clinical Studies*. A Ciba Foundation Symposium. Edit. by G. E.W. Wolstenholme and Ruth Porter, Londres, 1966.
- 9) NARANJO, P. y DE NARANJO, E.: Influencia de drogas psicotrópicas sobre crecimiento y reproducción. *Arch. Crimin. Neuro-Psiquiat. Disc. Conex.* 10 (39): 259, 1962.
- 10) NARANJO, P. and DE NARANJO, E.: Embryotoxic effects of antihistamines. *Arzneim. Forsch.* 18: 188, 1968.
- 11) GABURRO, D. y VOLPATO, D.: Aspectos metabólicos del síndrome timoprivo experimental. *Medicina e Higiene* 112 : 11, 1966.

- 12) BERGONZI, F.: La influencia sobre la timomegalia de algunos tratamientos. Medicina e Higiene 112: 5, 1966.
- 13) TAMPALINI, L.: Experiencias antiguas y recientes a propósito de la hipertrofia del timo. Medicina e Higiene 112: 5, 1966.
- 14) TECILAZICH, F.: Tratamiento de la hipertrofia tímica del lactante. Medicina e Higiene 112: 15, 1966.