

EFFECTO DE LA CIMETIDINA SOBRE LA FUNCION TIROIDEA

Hernán Ferreira*, Jesús Chacín, Ana Cecilia Herrera*
y Gabriel Sulbarán Solís***

** Sección de Estudios Clínicos, Instituto de Investigaciones Clínicas, Apartado Postal 1151, ** Laboratorio de Fisiología Celular, Unidad de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.*

RESUMEN

Se estudia el efecto de la Cimetidina sobre la concentración de las hormonas tiroideas en ratas in vitro.

Se observó que la Cimetidina disminuye en forma significativa la concentración de dichas hormonas y que la histamina produce aumento no significativo en la concentración hormonal.

Se concluye que el uso de la Cimetidina en patología humana podría condicionar cuadro clínico de hipotiroidismo, de fallar los mecanismos compensatorios de retroalimentación hipotálamo-hipofisario.

INTRODUCCION

En 1972 Black y col (3) al sintetizar la Burimamida, demostraron la existencia de dos clases de receptores de histamina, H1 y H2, siendo los receptores H2, contrarios a los H1, no antagonizados por los antihistamínicos clásicos o convencionales, estando además envueltos en la acción de la histamina sobre las células parietales del estómago. Sin embargo, la Burimamida a pesar de bloquear la acción estimuladora de la histamina

sobre la secreción gástrica, no demostró actividad al administrarse por vía oral. Luego se sintetizó la Metiamida, la cual dejó de usarse por producir agranulocitosis grave. Finalmente se sintetizó la Cimetidina, demostrando este antagonista de los receptores H₂ ser de gran utilidad en el tratamiento de la úlcera péptica y desórdenes relacionados (17).

Estudio realizado recientemente sobre 1700 pacientes (7) tratados con Cimetidina en U.S.A., Canadá y Europa, evidenció una serie de efectos colaterales en diferentes sistemas algunos de menor importancia, que no ameritó la suspensión del tratamiento, como: cefalea, mareos, fatiga, eritema cutáneo, diarrea, constipación y dolores musculares. Un pequeño número de pacientes presentó ginecomastia, sobre todo pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison tratados por más de tres meses. La ginecomastia es reversible, ya que desaparece a pesar de la continuación del tratamiento.

Los niveles de creatinina sérica tienden a aumentar discretamente en pacientes tratados con Cimetidina; generalmente el aumento se produce dentro del rango de la normalidad; pero en el 3% de los pacientes la creatinina, aumentó por encima de 2 mgr por dl. La mayoría de las veces este aumento es transitorio o permanece discretamente elevado al continuar el tratamiento, normalizándose al suspender el mismo.

Igualmente en el 3% de los pacientes se observó elevación moderada y transitoria de las concentraciones séricas de la aminotransferasa. La biopsia hepática practicada en 2 de estos pacientes, demostró necrosis centrilobular moderada.

Se ha reportado agitación, confusión mental y coma, aunque menos frecuentemente, desapareciendo al suspender el tratamiento (9). Se ha reportado aumento de la respuesta de la hipersensibilidad tardía a las pruebas cutáneas (1).

Existen varios reportes que tratan de establecer una posible relación entre el tratamiento con Cimetidina y la producción de cáncer gástrico (4, 14, 15); asimismo se ha reportado aumento de la producción de prolactina por efecto de la Cimetidina (2).

En 1979 Funder (6) experimentando en ratas, reportó que la Cimetidina ocupa los receptores androgénicos y Leslie (8), usando altas dosis de la droga en ratas, consiguió como principal efecto colateral: disminución de peso de la próstata, vesículas seminales y testículos.

Estudios realizados por Onaya y col (12) evidenciaron la existencia de

receptores H2 de histamina en tiroides de ratones, midiendo la endocitosis tiroidea y la formación de AMPc in vitro, sugiriendo que dichos receptores facilitan la secreción de hormonas.

Asimismo Sherwin (15) demostró que la histamina estimula la acumulación de AMPc, la formación de yodoproteínas y la actividad de la proteína-kinasa tiroidea.

El propósito del presente trabajo es averiguar los efectos de la Cimetidina sobre la concentración de las hormonas tiroideas en ratas.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas de la cepa Sprague-Dawley, de peso comprendido entre 150-300 grs. de ambos sexos. Anestesiadas con éter, se les extrajo la glándula tiroidea, cuyos lóbulos se pesaron en balanza de alta precisión. Trozos de tejidos, de peso comprendido entre 5-15 mgr, se preincubaron en 1 ml de solución buffer KRB de ph 7.4 con 10 mM de glucosa, por dos horas.

Se prepararon 4 tubos. Después de la preincubación se decantó el buffer y se agregó un ml del mismo a cada tubo. El tubo N° 1 sirvió de control, al N° 2 se le agregaron 10 microlitros de solución 400 mM de Cimetidina, al tubo N° 3 se le agregó también 10 microlitros de solución 10 mM de histamina y al N° 4 se le agregó 10 microlitros de cada una de las soluciones mencionadas de Cimetidina e histamina. Todos los tubos se incubaron durante 2 horas en el agitador de Dubnoff a 37°C y en una atmósfera de 95% de oxígeno y 5% de CO₂. Se practicaron dosificaciones de T3 y T4 en los sobrenadantes, por radioinmunoanálisis, utilizando kit de Amershan Searle, cuya sensibilidad fue previamente caracterizada.

RESULTADOS

En la tabla I podemos observar que la Cimetidina disminuye la concentración de T3 y T4 en el tejido tiroideo en forma altamente significativa. En la muestra con histamina se nota un discreto aumento de las hormonas, aunque ésto no es significativo. Cuando ambas sustancias estuvieron presentes el efecto de la Cimetidina no se vió afectado por la presencia de histamina y los niveles de T3 y T4 se redujeron considerablemente.

En conjunto los resultados se muestran en la tabla I y figuras 1 y 2.

TABLA I

EFEECTO DE LA CIMETIDINA E HISTAMINA SOBRE LA CONCENTRACION DE HORMONAS TIROIDEAS EN TIROIDES DE RATA

	N	T4 ($\mu\text{g}/\text{mg}$) Media \pm D.S.		T3 (ng/mg) Media \pm D.S.	P
Grupo N° 1 (Control)	9	0.46 \pm 0.04		5.33 \pm 1.11	
Grupo N° 2 (Cimetidina)	9	0.16 \pm 0.03	< 0.005	2.83 \pm 0.25	< 0.005
Grupo N° 3 (Histamina)	9	0.52 \pm 0.09	N.S.	5.76 \pm 0.83	N.S.
Grupo N° 4 (Cimetidina + Histamina)	9	0.20 \pm 0.17	< 0.005	3.16 \pm 0.15	< 0.005

DISCUSION

En el presente trabajo se observa que la Cimetidina disminuye la concentración de las hormonas tiroideas T4 y T3; desconocemos si este descenso es permanente o si es transitorio, si se mantiene o no al usar la droga en forma prolongada, ya que pudiera en estas condiciones producir cuadros de hipotiroidismo; además de estar contraindicado su uso en estos pacientes.

Otro hecho importante observado en nuestro trabajo es la falta de aumento en forma significativa de las hormonas T4 y T3, en el grupo estimulado con histamina; lo que corrobora lo ya descrito por otros, quienes afirman que la histamina exógena no aumenta la concentración de dichas hormonas. Sin embargo, existe una serie de reportes donde se involucra a la histamina endógena como amina importante en la regulación de la función tiroidea (10, 11).

En base a nuestros resultados, es muy probable, que la Cimetidina disminuye las concentraciones de las hormonas T4 y T3, como se observa en los grupos 2 y 4, antagonizando los receptores H2 de la glándula tiroidea.

Se han publicado varios trabajos donde se demuestra que la T.S.H. aumenta la liberación de aminas intratiroideas de los mastocitos de la tiroi-

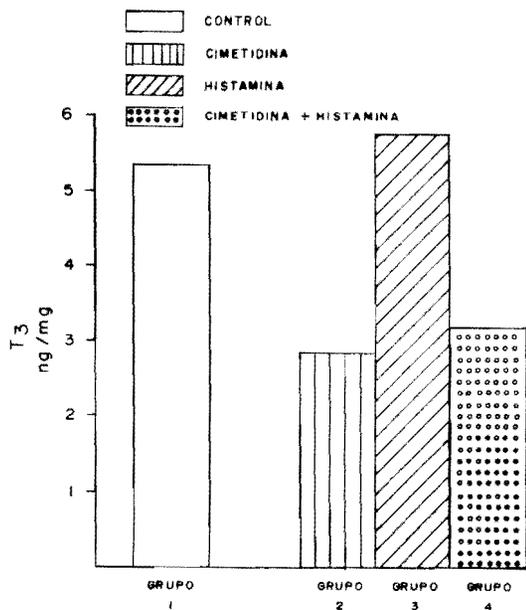


Fig. 1.— Influencia de cimetidina, histamina y cimetidina más histamina, sobre la concentración de T3.

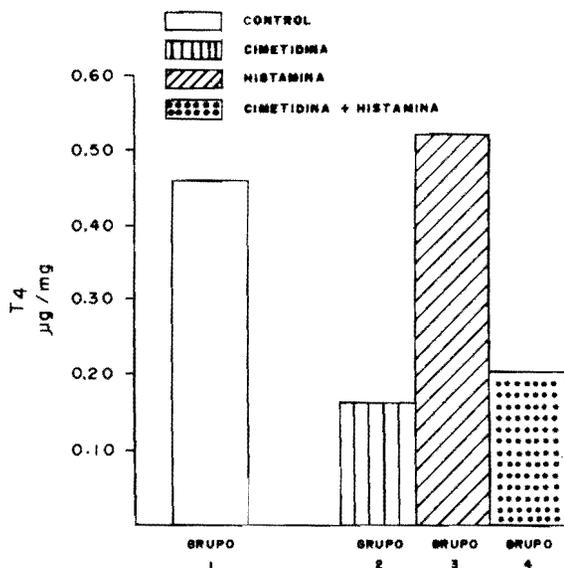


Fig. 2.— Influencia de cimetidina, histamina y cimetidina, más histamina, sobre la concentración de T4.

des, entre ellas la histamina, relacionando este hecho con la acción de dicha hormona sobre la función tiroidea (5, 12); existe, por lo tanto, la posibilidad de que la Cimetidina antagonice también el efecto de esta hormona inhibiendo la histamina liberada por la misma o a través de sus receptores específicos.

En conclusión, a raíz de nuestros hallazgos podemos afirmar que la Cimetidina disminuye la concentración de las hormonas tiroideas T4 y T3, y por lo tanto, su uso pudiera condicionar cuadro clínico de hipotiroidismo, de fallar los mecanismos compensatorios de retroalimentación hipotálamo-hipofisario.

ABSTRACT

Effect of Cimetidine on the concentration of rat thyroidal hormones. *Ferreira H., Sulbarán-Soltís G., Chacín J., Herrera Ana C. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela). Invest Clín 21(3): 175-181, 1980.*— We observed that cimetidine decreases significantly the concentration of rat thyroidal hormones and that histamine produces an increase not significant in the hormonal concentration. We conclude that the use of cimetidine in human pathology could condition the clinical state of hypothyroidism, in case of failure of feedback mechanism of hypothalamic-pituitary-thyroid axis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— AVELLA JR, MADSEN JE, BINDER HJ: Effect of Histamine H2 receptor antagonist on delayed hypersensitivity. *Lancet* 1: 624-626, 1978.
- 2— BARBER SG: Cimetidine effects on prolactin release and production. *Horm Metabol Res* 11(3): 220-221, 1979.
- 3— BLACK JW, DUNCAN AM, DESSANT CL: Definition and antagonism of histamine H2 receptors. *Nature* 236: 385-389 April 1972.
- 4— ELDER JB, GANGULI PC, GILLESPIE IE: Cimetidine and gastric cancer. *Lancet* 1: 1005-06, 1979.
- 5— ERICSON LE, HAKANSON R, MELANDER A: TSH induced release of 5-hydroxy-tryptamine and histamine from rat thyroid mast cells. *Endocrinology* 90: 795-801, 1972.
- 6— FUNDER JW, MENDER JE: Cimetidine a histamine H2 receptor antagonist, occupies androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metabol* 48: 189-191, 1979.

- 7- KRUSS DM, LITTMAN A: Safety of Cimetidine. *Gastroenterology* 74: 478-483, 1978.
 - 8- LESLIE GB, WALKER TF: A toxicological profile of Cimetidine. Proceedings of the second international symposium on histamine H2 receptor antagonists. *Excerpta Medica*, p. 24, 1977.
 - 9- McMILLEN MA, AMBIS D, SIEGEL JH: Cimetidine and mental confusion. *The N Engl J Med* 298: 284-285, 1978.
 - 10- MELANDER A, SUNDLER F: Significance of thyroid mast cells in thyroid hormone secretion. *Endocrinology* 90: 802-807, 1972.
 - 11- MELANDER A, SUNDLER F, WESTGREN U: Intrathyroid amines and the synthesis of thyroid hormone. *Endocrinology* 93: 193-200, 1973.
 - 12- MELANDER A, OWMAN CH, SUNDLER F: TSH Induced appearance and stimulation of amine-containing mast cells in the mouse thyroid. *Endocrinology* 89: 528-533, 1971.
 - 13- ONAYA T, HASHIZUME K, SATO Q: Evidence for the existence of a histamine H2 receptor in the mouse thyroid. *Endocrinology* 100: 61-66, 1977.
 - 14- ROE F: Cimetidine and gastric cancer. *Lancet* 1: 1039, 1979.
 - 15- RUDELLE WSJ: Gastric cancer in patients who have taken cimetidine. *Lancet* 1: 1234, 1979.
 - 16- SHERWIN JR, MILLS I: Histamine stimulation of cyclic AMP accumulation, Iodoprotein, formation and protein kinase activity in cat thyroid slices. *Federation Proceedings* 38: 1029, 1979.
 - 17- Third symposium on histamine H2 receptor antagonists: clinical results with cimetidine. *Gastroenterology* 74: 339-347, 1978.
-