

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Barcelona
(Prof. F. G.-Valdecasas)

Acción comparada del dinitrofenol y de la tiroxina sobre el metabolismo energético*

por
J. Laporte, F. G.-Valdecasas y J. A. Salvá

En 1935 THOMPSON y col. (7) comunicaron la intensa acción calorigénica del 2,4-dinitrofenol (DNF) que, a partir de este descubrimiento, fue introducido en Terapéutica para el tratamiento de la obesidad con fundamento análogo a los preparados de tiroides. Sin embargo, tanto desde el punto de vista experimental como clínico pronto se demostró que la semejanza existente entre ambos productos era superficial. Los mediocres resultados clínicos obtenidos con el DNF y la frecuencia con que se observaron graves casos de intoxicación condujeron al pronto abandono de la repetida sustancia como agente terapéutico. No obstante, en los momentos presentes en que parece penetrarse en el conocimiento del mecanismo de acción de todas estas sustancias estimuladoras del metabolismo energético resulta interesante comprobar los puntos de contacto y las diferencias que existen entre las mismas. En un trabajo nuestro anterior (3, 4) que, en parte, confirmaba los hallazgos anteriores de TERADA y TAINTER (6) tuvimos ocasión de demostrar que la administración continuada de DNF al ratón, a la dosis de 12 mg/kg diarios, durante una semana, por vía subcutánea, no modificaba sensiblemente

* Comunicación 4-5 a las V Jornadas Bioquímicas Latinas, Barcelona, mayo 1959.

el tiempo de supervivencia medio en recipiente cerrado de los animales tratados. Por el contrario con esta misma prueba — que puede ser considerada como una medición indirecta, hasta cierto punto, del metabolismo basal del animal, como hemos tenido ocasión de comentar extensamente en otro lugar (2,3) — hemos podido demostrar repetidamente que tanto la tiroxina (T₄) como la triyodotironina (T₃) o los preparados dotados de actividad hormonal tiroidea — como el polvo de tiroides o las caseínas yodadas — provocan descensos del tiempo de supervivencia del ratón directamente proporcionales a la cuantía de las dosis administradas, descensos que, por otra parte, resultan manifiestos después de una o dos semanas de administración continuada de las citadas drogas, bien por vía oral, bien por vía parenteral. Prosiguiendo esta investigación comunicamos ahora los resultados observados con la misma prueba efectuada en animales tratados poco antes con diversos agentes que actúan sobre el metabolismo energético.

Material y métodos

Hemos trabajado siempre con ratones macho, adultos, de 25-30 g de peso, procedentes del mismo criadero a los que hemos administrado 2,4-dinitrofenol «Merck» o bien d,1-tiroxina «Roche», previamente solubilizados, por vía subcutánea. Al cabo de un tiempo variable de la administración de estos productos hemos procedido a la determinación del tiempo de supervivencia de cada uno de los animales tratados por medio del método descrito por SMITH, EMMENS y PARKES (5). Este método consiste esencialmente en determinar el tiempo que tardan en morir los ratones depositados en sendos recipientes de cristal herméticamente cerrados. Evidentemente la muerte se debe por una parte al agotamiento del oxígeno presente en la atmósfera confinada y, por otra, a la presencia en la misma de cantidades crecientes de anhídrido carbónico, así como a otros eventuales factores todavía no totalmente dilucidados. En líneas generales esta prueba puede, pues, considerarse como una determinación aproximada del consumo de oxígeno siempre que se tomen determinadas precauciones como, por ejemplo, la de que los ratones sean todos aproximadamente del mismo peso y las determinaciones se efectúen en condiciones ambientales uniformes dado la gran influencia de la temperatura ambiente sobre los resultados. Hemos trabajado siempre con lotes de diez animales calculando para cada lote el tiempo de supervivencia medio en minutos y el correspondiente error medio para poder

juzgar sobre la significación de los resultados por aplicación del test «t» de Student.

Resultados

En la Tabla I figuran los resultados obtenidos con la administración de T_4 . Según puede observarse esta substancia administrada al ratón a dosis tan considerables como 360 ó 1000 γ /kg no ejerce prácticamente acción inmediata sobre el tiempo de supervivencia de los animales tratados. Al cabo de una hora la administración de la T_4 los ratones sobreviven aproximadamente un 10 por 100 menos que los testigos. Sin embargo, esta pequeña diferencia está desprovista de toda significación válida y cae dentro de los límites de error del método. Al cabo de cinco horas apenas si hay diferencias apreciables entre el tiempo de supervivencia de los ratones tratados y el de los testigos.

TABLA I

Determinación del tiempo de supervivencia medio de ratones tratados con tiroxina

Experiencia 1.—Administración de la T_4 una hora antes. Temperatura, 23, 5°C.

Lote 1.—Testigos... ..	73'2 \pm 2'5 min.
Lote 2.— T_4 , 360 γ /kg, via SC	65'9 \pm 5 min.
Lote 3.— T_4 , 1000 γ /kg, via SC	65' \pm 3'9 min.

Experiencia 2.—Administración de T_4 cinco horas antes Temperatura, 21° C.

Lote 1.—Testigos... ..	68'9 \pm 3'1 min.
Lote 2.— T_4 , 360 γ /kg, via SC	63'5 \pm 3 min.
Lote 3.— T_4 , 1000 γ /kg, via SC	69'6 \pm 3'5 min.

TABLA II

Determinación del tiempo de supervivencia medio de ratones tratados con dinitrofenol

Experiencia 1.—Administración de DNF una hora antes. Temperatura, 21, 5°C.

Lote 1.—Testigos... ..	67'4 \pm 4'3 min.
Lote 2.—DNF, 10 mg/kg, via SC	45'5 \pm 2'3 min.
Lote 3.—DNF, mg/kg, via SC	31 \pm 1 min.

Experiencia 2. Administración de DNF una hora antes. Temperatura, 20,5°C.

Lote 1.—Testigos... ..	72'8 ± 6'9 min.
Lote 2.—DNF, 4 mg/kg, vía SC	57 ± 3'4 min.
Lote 3.—DNF, 8 mg/kg, vía SC	43'0 ± 2'3 min.
Lote 4.—DNF, 16 mg/kg, vía SC	40'8 ± 1 min.

Experiencia 3.—Administración de DNF cinco horas antes. Temperatura, 21°C.

Lote 1.—Testigos... ..	58'8 ± 2'5 min.
Lote 2.—DNF, 5 mg/kg, vía SC	68'7 ± 4'4 min.
Lote 3.—DNF, 10 mg/kg, vía SC	69'1 ± 3'2 min.

Los resultados obtenidos con el dinitrofenol figuran resumidos en la Tabla II. Según puede verse en la Experiencia 1, con la administración de 10 mg/kg de esta substancia se observa, al cabo de una hora, un descenso del tiempo de supervivencia del orden del 33 por 100 que resulta altamente significativo ($P < 0,001$). Con 20 mg/kg se alcanzan ya los límites de la dosis tóxica; ocho de los diez ratones inyectados habían muerto al cabo de una hora. El tiempo de supervivencia de los dos restantes fue todavía más bajo: inferior a la mitad del de los testigos. En una segunda experiencia efectuada empleando dosis algo menores se observan resultados análogos. Con 4 mg/kg se observa un descenso del 22 por 100, relativamente significativo ($0,10 > P > 0,05$). Con 8 mg/kg el descenso es del orden del 40 por 100 y la significación extremadamente demostrativa ($P < 0,001$). Con 16 mg/kg el tiempo de supervivencia baja un 44 por 100 y las diferencias son también igualmente demostrativas. Pero cuando se estudia la acción de dosis análogas de dinitrofenol a las cinco horas de su administración (Experiencia 3) se observa que han desaparecido totalmente sus efectos. Los valores de los tiempos de supervivencia de los ratones tratados con 5 ó 10 mg/kg son todavía mayores que los de los testigos, aunque las diferencias observadas no tengan valor significativo.

Discusión

La determinación del tiempo de supervivencia en recipiente cerrado en el ratón constituye un buen procedimiento indirecto de determinación del metabolismo energético y de la influencia que sobre el mismo ejercen diversas substancias. La posibilidad de efectuar este tipo de ensayos en lotes numerosos de animales hace que se obtengan resultados plenamente demostrativos cuando se ensayan productos realmente eficaces. Ahora

bien, por medio de esta prueba hemos podido poner de manifiesto una vez más que la acción de la tiroxina y la del dinitrofenol sobre el metabolismo energético difieren considerablemente. La T_4 está prácticamente desprovista de acción inmediata, pero mediante su administración sostenida, por cualquier vía, influye de manera decisiva y duradera sobre el metabolismo energético del animal, incluso cuando se da a dosis relativamente pequeñas. Por el contrario la acción del DNF es extraordinariamente fugaz: es manifiesta al cabo de una hora de su administración por vía inyectable, pero ha desaparecido ya por completo a las cinco horas y, desde luego, su administración continuada no influye sobre el nivel basal de metabolismo energético del animal. Por otra parte, para obtener resultados verdaderamente significativos en el ratón hemos debido recurrir a la administración de dosis considerablemente elevadas. Los resultados empiezan a ser manifiestos por encima de los 4 mg/kg y al ir aumentando las dosis se obtienen acciones proporcionalmente mayores para caer rápidamente en las dosis tóxicas: con dosis de 20 mg/kg mueren ya buen número de los ratones inyectados.

Nuestros resultados coinciden hasta cierto punto con los comunicados recientemente por HARVEY (1). Este autor, mediante el empleo de un aparato por él ideado para la determinación del consumo de oxígeno en animales pequeños, encuentra también que la acción del DNF es rápida y pasajera en el cobaya, animal que puede resistir hasta dosis de 35 mg/kg de la citada substancia. En este mismo animal los efectos de la T_4 tardan asimismo en manifestarse y son luego mucho más persistentes que los del DNF. Parece fuera de duda, por lo tanto, que si bien tanto el DNF como la T_4 , son capaces de incrementar el metabolismo energético en el animal de experimentación sus respectivos mecanismos de acción deben diferir considerablemente, dadas las diferencias de las dosis necesarias para que resulten eficaces y la distinta velocidad con que aparecen sus acciones y la persistencia de las mismas. Los resultados obtenidos no permiten en modo alguno recomendar el empleo del dinitrofenol como sustituto de la hormona tiroidea para incrementar el metabolismo energético.

Resumen

Mediante la prueba del tiempo de supervivencia del ratón en recipiente cerrado se estudia la acción del dinitrofenol y de la tiroxina sobre el metabolismo energético del citado animal de experimentación. La acción del dinitrofenol —sólo indudable con dosis superiores a los 4 mg/kg— apa-

rece inmediatamente para desaparecer al cabo de cinco horas. La tiroxina, activa a dosis mucho menores, tarda en manifestar sus efectos siendo éstos, en cambio, mucho más persistentes. Existen, por lo tanto, diferencias fundamentales entre la manera de actuar de ambos compuestos.

Summary

Comparative action of dinitrophenol and thyroxine on the energetic metabolism

The action of dinitrophenol, thyroxine and tri-iodothyronine on the energetic metabolism of the rat is studied by means of the test of survival time in a closed vessel. The results denounce the existence of clear differences between the action of dinitrophenol, on one hand, and the thyroid hormones on the other.

Bibliografía

- (1) HARVEY, D. G. : *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 483, 1958.
- (2) LAPORTE, J. : *Interrelaciones farmacodinámicas de la hormona tiroidea*. Tesis doctoral. Barcelona, 1957. Publicada en extracto en *Rev. Ibérica Endocrinol.*, **5**, 637, 1958.
- (3) LAPORTE, J. : *Estudio farmacológico de la actividad tiroidea*. Beca para Estudios en España de la «Fundación Juan March». Barcelona, 1957.
- (4) LAPORTE, J., VALDECASAS, F. G., SALVÁ, J. A. : *Comunicación a la IV reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*. Granada, mayo de 1958. Pendiente de publicación.
- (5) SMITH, A. U., EMMENS, C. W., PARKES, A. S. : *J. Endocrinol.*, **5**, 186, 1947.
- (6) TERADA, B., TAINTER, M. L. : *J. Phar. Exper. Ther.*, **54**, 454, 1935.
- (7) THOMPSON, W. O., THOMPSON, P. K., TAYLOR, S. G., NADLER, S. B., DICKIE, L. F. N. : *J. A. M. A.*, **104**, 972, 1935.