

Efecto de la anfetamina sobre algunas constantes lipídicas séricas

R. Muñoz-Calvo, A. Valcázar, M. Abuín y J. Lucas-Gallego

Departamento de Fisiología Animal
Sección de Fisiología Química
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense
Madrid

(Recibido el 30 de noviembre de 1973)

R. MUÑOZ-CALVO, A. VALCAZAR, M. ABUÍN and J. LUCAS-GALLEGO. *Effect of Amphetamine on Some Seric Lipid Constants*. Rev. esp. Fisiol., 30, 27-30. 1974.

This work studies some lipid constants by administration of amphetamine (4 mg/kg of body weight, daily and by oral route through gastric catheter).

Lots of ten rats have been utilized, separately males and females. Serum triglycerides, fatty acids and glycerol free and total lipids were determined. The trial lasted 30 days and the analytical tests were done on the 7th, 15th and 30th day.

There was metabolic difference between males and females during the 30 days experiment.

Triglycerides were decreased and fatty acids increased and the males. Glycerol did not change and total lipids were decreased.

Females showed an increased of thiglycerides together with a decreased of fatty acids and glycerol. There was no variation of total lipids.

En este trabajo se presentan variaciones de constantes lipídicas que se producen por administración de anfetamina en forma de sulfato.

La anfetamina es una droga simpaticomimética de acción indirecta, ya que actúa provocando liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas.

Es estimulante psicomotor y su administración continua es inhibidora de la ingestión, parece ser que por actuar sobre los centros hipotalámicos reguladores de la ingestión de alimentos (9, 15).

Material y métodos

Se han empleado lotes de 10 ratas de unos 250 g de peso, separadamente machos y hembras. La administración de sulfato de anfetamina disuelto en solución isotónica salina ha sido de 4 mg/kg de peso, diariamente y por vía oral administrado por sonda gástrica. Esta dosis ha producido una disminución de alimento ingerido de aproximadamente un 35 %, habiéndose observado que dosis mayores de 6 mg/kg y 8 mg/kg producen disminu-

ción semejante al caso anterior o bien ligero aumento de ingestión en relación a la dosis primera. Durante la experiencia las ratas han sido sometidas a una dieta estándar (pienso Sanders).

Las determinaciones se han realizado sobre el suero de sangre obtenida por punción retroocular en el seno cavernoso, obtenido a las dos horas de la última administración y estando el animal en ayunas 24 horas antes de la experiencia.

Las determinaciones han sido realizadas en condiciones normales y a los 7, 15 y 30 días después de comenzada la administración de anfetamina.

Para la determinación de triglicéridos y glicerol se ha seguido el método espectrofotométrico de EGGSTEIN (5) expresando los resultados en mg % referidos a trioleína.

Los ácidos grasos se determinan por el método de DUNCOMBE (4), expresándose los resultados en mg % referidos a ácido palmítico.

Los lípidos totales se miden por el método de ZÖLLNER y KIRSH (17) y los resultados se dan en mg %.

Resultados

En la tabla I se representan los valores medios de las experiencias realizadas con sulfato de anfetamina. Los valores de triglicéridos, expresados en mg % de trioleína, en machos experimentan una disminución progresiva a lo largo del expe-

rimento (de 93 mg, valor basal, a 43 mg por ciento) ($P < 0,0005$). Por el contrario, en hembras, aumentan durante el experimento (de 48 mg a 80 mg) ($P < 0,002$).

Los valores de ácidos grasos libres aumentan en los machos (de 34 a 52 mg) ($P < 0,0005$), produciéndose inhibición en las hembras (de 47, valor basal, a 8 mg % al final de la experiencia) ($P < 0,0005$). Sin embargo, a los 15 días se observa liberación de los mismos, aunque sin alcanzar valores basales.

Los valores correspondientes al glicerol libre se observan, en machos, semejantes a los normales (P entre 0,40 y 0,45), descendiendo a los 15 días ($P = 0,05$). Las hembras presentan descenso a lo largo del experimento, con ligera recuperación a los 30 días ($P = 0,05$).

Los valores correspondientes a lípidos totales, en machos, experimentan disminución a lo largo del experimento (de 1.110 a 620 mg %) ($P < 0,0005$), y en hembras presentan una invariabilidad de lípidos totales a lo largo de la experiencia, a excepción de la prueba a los 7 días, que presenta un ligero aumento, aunque no significativo (P entre 0,10 y 0,20).

Discusión

La administración de sulfato de anfetamina produce alteraciones en los principios lipídicos estudiados.

La anfetamina es recomendada en la obesidad por aumento del metabolismo

Tabla I. Efecto del sulfato de anfetamina (4 mg/kg/día y v.o.) sobre distintos parámetros lipídicos séricos.

Experiencias de 30 días, con determinaciones intermedias a los 7 y 15 días, con ratas machos (M) y hembras (H). Los valores representan las medias con su desviación estándar,

Días	Triglicéridos (mg %)		Ac. grasos libres (mg %)		Glicerol libre (mg %)		Lípidos totales (mg %)	
	M	H	M	H	M	H	M	H
Control	93 ± 6,1	48 ± 8,0	34 ± 3,1	47 ± 4,0	3,8 ± 0,8	4,0 ± 0,4	1.110 ± 7	620 ± 19
7	79 ± 14,2	52 ± 6,1	40 ± 3,0	7 ± 5,0	3,6 ± 0,7	1,0 ± 0,1	930 ± 8	1.020 ± 13
15	54 ± 9,0	78 ± 21,0	55 ± 3,5	23 ± 8,1	1,0 ± 0,3	1,3 ± 0,4	640 ± 1	600 ± 20
30	43 ± 8,0	80 ± 3,4	52 ± 1,5	8 ± 3,5	3,6 ± 0,5	2,4 ± 0,6	620 ± 3	640 ± 20

provocando la reducción del peso corporal, por sus acciones diuréticas y por amortiguar el apetito. Parece estar en relación con el componente endocrino-vegetativo de cada obeso y de su componente psicógeno. El estado de euforia parece actuar también en el sentido reductor de la alimentación.

HARRIS *et al.* (8) observaron que el descenso de peso se debe a la reducción del aporte alimentario y muy poco a aumento de gasto metabólico. Esta reducción de la alimentación se debe a la disminución del apetito por efectos centrales de las drogas. En este caso, hubo una disminución de alimento ingerido de un 35 %, aproximadamente.

LU *et al.* (10) estudian el efecto de la administración crónica de la d-anfetamina sobre ratas, observando el desarrollo de una tolerancia a lo largo de la experiencia de tres meses. En este trabajo, la experiencia ha sido de un mes, pero se observa una ligera tolerancia respecto a la prueba de los 15 días (tabla I).

Los triglicéridos son movilizados en forma de ácidos grasos libres y glicerol libre. El metabolismo triglicérido fue estudiado en humanos normales por FREDRICKSON (6). En el presente trabajo se estudia en ratas (tabla I); los valores basales son distintos para ratas machos y hembras, generalmente más altos en las primeras. Autores como BOYD (2) estudian valores lipídicos en distintas especies y dan para triglicéridos cifras de 85 mg % en plasma; nosotros encontramos una media de 93 mg por ciento en ratas machos y 48 % en ratas hembras; para ácidos grasos libres se observan valores de 34 y 47 mg %, respectivamente. El trabajo de BOYD estudia los ácidos grasos totales. Los valores de lípidos totales son discutibles, ya que mientras BOYD presenta un valor de 230 mg, en este trabajo aparecen valores medios de 1.110 y 620 mg % para machos y hembras, respectivamente.

Por el tratamiento con anfetamina en ratas machos se observa disminución de

triglicéridos junto a un aumento de ácidos grasos e invariabilidad de las cifras de glicerol. En hembras, el proceso es inverso, presentando aumento progresivo de triglicéridos junto a una disminución de ácidos grasos y glicerol, pero a la mitad de la prueba se observa un aumento de ácidos grasos, aunque por debajo de cifras basales.

Los ácidos grasos libres del plasma se usan como sustratos lipídicos por tejidos periféricos en procesos oxidativos. La anfetamina puede estimular la lipólisis directamente por la activación de una hormona lipasa sensitiva. Parece que estimula la liberación de catecolaminas de las glándulas adrenales y las catecolaminas, después, estimularían la lipasa del tejido adiposo. También sería por estimulación de la médula adrenal directamente al segregar adrenalina o por efecto sobre el sistema nervioso central (3, 7).

Recientemente, OPITZ (11) indica que la anfetamina actúa al liberarse un factor lipolítico tal como una hormona pituitaria. Las concentraciones de hormona de crecimiento y el A.C.T.H. se elevan en plasma después de la administración de anfetamina (1).

Los medicamentos reductores del apetito disminuyen el tono y la secreción gástrica, movilizando los ácidos grasos libres. Autores como PENICK (12, 13), utilizando glucagón como depresor del apetito, encontraron movilización de los ácidos grasos libres.

La d-anfetamina aumenta el nivel de ácidos grasos libres circulantes en ratas, demostrado por SANTI y FASSINA (14) y por GESSA (7).

SHAW *et al.* (16) estudian comparativamente los efectos lipolíticos de d y l-anfetaminas en ratas alimentadas y en ayuno, encontrando que la anfetamina actúa en el primer estado pero no en ayuno y en ratas adrenalectomizadas, pero no en hipofisectomizadas y tiroidectomizadas.

En este trabajo se comprueba la acción lipolítica del sulfato de anfetamina en ra-

tas alimentadas durante la experiencia, más significativa en machos que en hembras. Los lípidos totales experimentan disminución en machos, mientras que en las hembras no hay variaciones de los mismos, posiblemente debido al papel de los estrógenos, al igual que con la lipólisis.

Resumen

Se estudian algunas constantes lipídicas por administración de anfetamina (4 mg/kg/día y por vía oral en sonda gástrica).

Se han empleado lotes de 10 ratas, separadamente machos y hembras, haciendo las determinaciones en suero, de triglicéridos, ácidos grasos libres, glicerol libre y lípidos totales. Los análisis se hacen a lo largo de 30 días, con medidas intermedias a los 7 y 15 días.

Se observa diferencia metabólica entre machos y hembras a lo largo de la experiencia de 30 días. En machos, aparece disminución de triglicéridos junto a aumento de ácidos grasos, inalterabilidad de glicerol y disminución de lípidos totales.

Las hembras presentan aumento de triglicéridos junto a disminución de ácidos grasos y glicerol. Los lípidos totales no experimentan alteración.

Bibliografía

1. BESSER, G. M., BUTLER, P. W., RATCLIFF, J. G., REES, L., y YOUNG, P.: *Brit. J. Pharmacol.*, **39**, 196, 1970.
2. BOYD, M. E.: *J. Biol. Chem.*, **143**, 131, 1942.
3. CORRELL, J. W.: *Fed. Proc.*, **22**, 574, 1963.
4. DUNCOMBE, W. C.: *Biochem. J.*, **88**, 7, 1963.
5. EGGSTEIN, M., y KREUTZ, F. H.: *Klin. Wsch.*, **44**, 262, 1966.
6. FREDRICKSON, D. S., y GORDON, R. S.: *J. Clin. Invest.*, **37**, 1504, 1958.
7. GESSA, G. L., CLAY, G. A., y BRODIE, B. B.: *Life Sci.*, **8**, 135, 1969.
8. HARRIS, S. C., IVY, A. C., y SEARLE, L. M.: *J. Amer. Med. Assoc.*, **134**, 1468, 1947.
9. LITTER, M.: *Farmacología* (4.ª ed.), El Ateneo, Barcelona, 1970, p. 395.
10. LU, T.-CH., GLAGHORN, J. L., y SCHOOLAR, J. C.: *Eur. J. Pharmacol.*, **21**, 61, 1973.
11. OPITZ, K.: *Amphetamines and related compounds*. (E. COSTA y S. GARATTINI.) Raven Press, New York, 1970, p. 627.
12. PENICK, S. B., y HINKLE, L. E.: *N. Eng. J. Med.*, **264**, 893, 1961.
13. PENICK, S. B., y SMITH, G. P.: *J. Obesity*, **1**, 1, 1964.
14. SANTI, R., y FASSINA, G.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 130, 1964.
15. SCHMITT, H.: *Elements de Pharmacologie* (5.ª ed.). Flammarion Medecine Sciences, París, 1973.
16. SHAW, W. N., FULLER, R. W., y MATSUMOTO, C.: *Eur. J. Pharmacol.*, **19**, 98, 1972.
17. ZÖLLNER, N., y KIRSH, K.: *Z. ges. exp. Med.*, **135**, 545, 1962.