

LOS ANOREXÍGENOS DEL TIPO FENIL-ETILAMINA NO INHIBEN LA DIGESTIÓN DUODENAL DE LAS GRASAS

DR. JULIO F. MATA SEGREDÁ*

INTRODUCCION

El problema dietético del paciente obeso se deriva básicamente, del aspecto psicológico (2), de orden ansioso o depresivo, lo que induce a una ingesta de mayor magnitud que la necesaria para los requisitos energéticos del individuo. Este problema hace más difícil inducir el déficit calórico necesario para provocar la reducción de la masa corporal.

Se intenta ayudar al individuo obeso con drogas que actúan sobre el sistema límbico, disminuyendo así la sensación de hambre (3). Otras drogas se desarrollan para disminuir la lipogénesis (4) y la lipólisis duodenal de las grasas de la dieta (5-10). Esto mismo, pero con énfasis en la dieta del paciente diabético sucede con sustancias inhibidoras de la amilasa pancreática (10).

Estas drogas son generalmente derivados de la fenil-etilamina, como por ejemplo la fenfluramina y las anfetaminas en general. La acción de las últimas es posiblemente aumentando la liberación de norepinefrina de los axones, en el sistema nervioso central; aumentando así la concentración del neurotransmisor en las regiones inmediatas a los receptores. La fenfluramina, en cambio, actúa en vías serotoninérgicas.

Las anfetaminas producen los esperados efectos secundarios provenientes de la acción norepinefrina central, como la excitación psíquica y los cambios consecuentes en el comportamiento, también problemas periféricos de predominio adrenérgico como sudoración, sequedad de boca, taquicardia, etc. La fenfluramina deprime al sistema nervioso central, por lo que solo está indicada en pacientes con psicopatología de naturaleza ansiosa y nunca depresiva (3).

Se ha propuesto que la fenfluramina y sus derivados, no solo contribuyen al efecto dietético global disminuyendo la sensación de hambre, sino que actúan en forma adicional inhibiendo la acción de la lipasa pancreática, reduciendo por lo tanto en influjo die-

Servicio de Endocrinología, Hospital Calderón Guardia y Escuela de Química, Universidad de Costa Rica.-2060.

tético de ácidos grasos (5-9). Debido al impulso publicitario de algunas compañías farmacéuticas con respecto a este asunto, se creyó conveniente revisar este fenómeno farmacológico.

En esta comunicación se demuestra la irrelevancia de este último mecanismo, en el efecto reductor global logrado por estas drogas.

SECCION EXPERIMENTAL

Se determinó la velocidad de hidrólisis de glóbulos de grasa láctea (Dos Pinos, 2% de grasa) a pH = 7,30 y 37°C, incubando 1,00 mL de leche homogenizada con 3,00 mL de solución reguladora de pH = 7,30 (0,15 M en NaCl y 1,0 mM en fosfatos) y 1,00 mL de pancreatina (Merck, 0,56 mg/mL) como fuente de la enzima.

La actividad lipolítica se midió valorando con NaOH los ácidos grasos liberados a diferentes tiempos de reacción y expresando el resultado como $d(\text{RCO}_2\text{H})/dt$ (11-12).

El experimento se repitió en las mismas condiciones en presencia de sulfato de d,l anfetamina (Merck) a una concentración de 12 mM.

RESULTADOS Y DISCUSION

La figura 1 muestra la inhibición producida por la acción de la fenfluramina. La actividad lipolítica de referencia es de $22 \pm 2 \mu\text{mol/h}$, mientras que el sistema con 12mM de sulfato de fenfluramina, $d(\text{RCO}_2\text{H})/dt = 14 \pm 2 \mu\text{mol/h}$.

La inhibición de 37% observada en este estudio es similar a la reportada por Comai, Triscari y Sullivan (5).

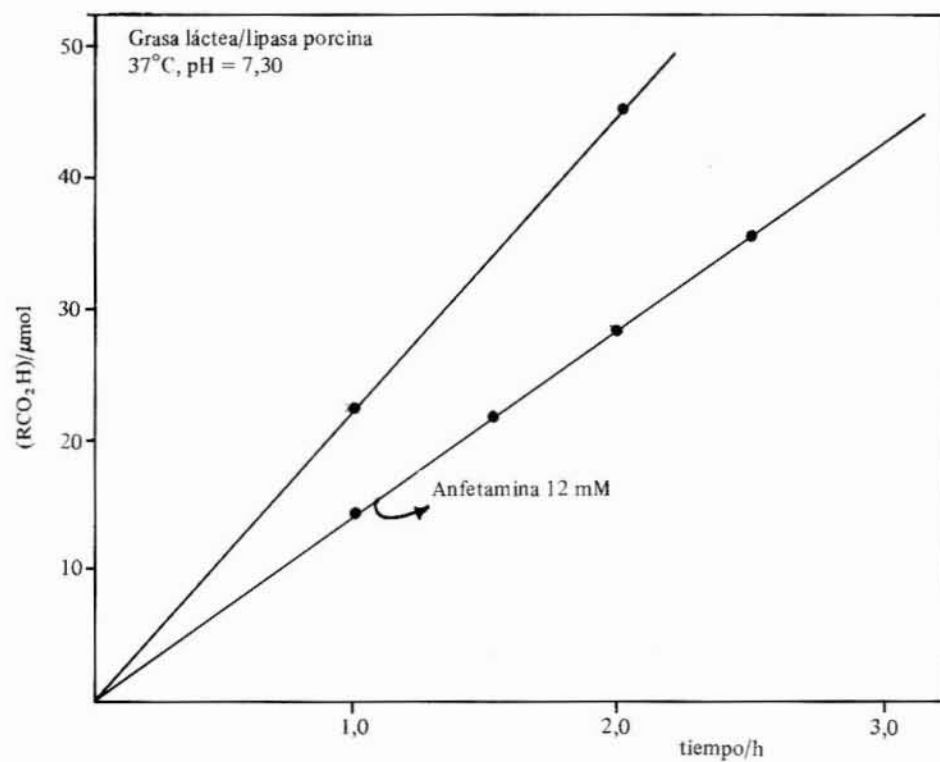
El efecto inhibidor de las fenil-etilaminas ha sido explicado por Borgström y Wollesen (6) en términos de la modificación de las propiedades que ejercen estos compuestos en la naturaleza de la interfase aceite-agua, sitio de acción de la enzima.

Aunque el efecto inhibidor es real ($t = 4,62$, $p < 0,01$) para poder obtenerse una concentración del orden de 10 mM de sulfato de anfetamina, de clorhidrato de fenfluramina, o de clorhidrato de N-(2-benzoiloxietil)-norfenfluramina en unos 300 mL de contenido gastrointestinal, sería necesario ingerir más de 1500 mg de esas drogas, lo cual es claramente imposible desde el punto de vista farmacológico.

En síntesis, aunque la búsqueda de agentes biológicos que ejerzan su acción a través de mecanismos periféricos, sigue siendo una posibilidad interesante para el manejo de la obesidad, esto no se cumple con estas drogas pues aún a las más altas dosis que sea posible administrar las fenil-etilaminas, no habría un efecto apreciablemente signifi-

FIGURA 1

EFFECTO INHIBIDOR DE LA ANFETAMINA SOBRE LA ACCION DE LA LIPASA PANCREATICA.



cativo en la inhibición de la lipólisis duodenal, por lo que no debe relacionarse este efecto observado *in vitro* con el efecto real anorexigénico de estas drogas.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se hizo como parte de los proyectos del programa "Acción lipídica en interfases", No.115-83-147, auspiciado por la Vicerrectoría de Investigación, UCR.

REFERENCIAS

1. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas.
2. Nathan, P.E.; Harris S.L. Psychopathology and Society, 2da. ed., McGraw-Hill New York, 1980, p. 396.
3. Bray, G.A. Treating obesity with drugs. Drug Therapy, Julio, 1984, 93-100.
4. Brindley, D.N.; Bowley, M. Drugs affecting the synthesis of glycerides and phospholipids in rat liver. Biochem. J., 1975, 148, 461-469.
5. Comai, K.; Triscari J.; Sullivan. A.C. Comparative effects of amphetamine and fenfluramine on lipid biosynthesis and absorption in the rat. Biochem. Pharmacol, 1978, 27, 1987-1994.
6. Borgström, B; Wollesen, C. Effect of fenfluramine and related compounds on the pancreatic colipase/lipase system. FEBS Letters, 1981, 126, 25-28.
7. Comai, K. Sullivan A.C. Phenylethylamine inhibitors of partially purified rat and human pancreatic lipase. J. Pharm. Sci, 1982, 71, 418-421.
8. Sullivan, A.C. Hogan S.; Triscari, J. Progress in the development of antiobesity drugs. Ann. Rpts. Med. Chem. 1984, 19, 157-168.
9. Verger, R. En: Borgström, B.; Brockman, H.L. (Eds). Lipases Elsevier: Amsterdam, 1984, p. 120.
10. Drewnowski, A.; Grinker, J.A.; Gruen, R.; Sullivan, A.C. Effects of inhibitors of carbohydrate absorption or lipid metabolism on meal patterns of Zucker rats. Pharmacol Biochem. Behav., 1985, 23, 811-821.
11. Mata-Segreda, J.F. Hidrólisis de la grasa de leche con lipasa pancreática. Ing. Cienc. Quim. 1981, 5, 114-115.
12. Rodríguez-Barquero, J.A.; Mata-Segreda, J.F. Método para la determinación de lipasa sérica. Ing. Ciencim. 1983, 7, 524.