

DEPARTAMENTO INTERFACULTATIVO DE FISILOGIA ANIMAL
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Director del Departamento: F. J. MATAIX VERDÚ

INFLUENCIA DE ALGUNOS FARMACOS TRANQUILIZANTES
SOBRE EL APROVECHAMIENTO NUTRITIVO DE PROTEINA
Y GRASA EN LA RATA

A. RECHE, M. BARRIONUEVO y M. S. CAMPOS

RESUMEN

Se estudia en ratas el aprovechamiento nutritivo de la proteína y grasa, bajo la influencia de agentes tranquilizantes (Diazepan y Perfenacina) adicionados a la dieta a dos niveles (1,5 mg/100 g de dieta y 3 mg/100 g de dieta) encontrando los siguientes resultados.

1) La dieta adicionada de la dosis mínima de Diazepan no modifica la ingesta, cambios ponderales, eficacia digestiva ni metabólica del nitrógeno, tanto en hembras como en machos. A dosis superiores el Diazepan tampoco modifica de una manera patente ninguno de los parámetros anteriormente citados, si bien tienden a ser mayores.

2) La eficacia digestiva de la grasa no se modifica por el efecto del Diazepan adicionado a la dosis mínima; sin embargo, la dosis de 3 mg/100 g de dieta disminuye el coeficiente de digestibilidad lipídico, descenso que es mucho más patente en hembras que en machos.

3) La Perfenacina disminuye la ingesta de alimentos, sobre todo en machos, y a la dosis máxima. No obstante, la eficacia digestiva del nitrógeno, no se modifica. Tampoco afecta la retención de nitrógeno a nivel metabólico en hembras, en tanto que en los machos de lugar a una importante reducción.

El fármaco no modifica la eficacia digestiva de la grasa.

SUMMARY

Nutritive utilization of protein and fat in rats under treatment with tranquilizer agents (Diazepan and Perfenacine) added to diet at two levels (1,5 mg/100 g and 3 mg/100 g of diet) was studied.

1) Diet with lowest doses of Diazepan does not modify intake, ponderal changes, digestive or metabolic efficacy of nitrogen or in females. Similarly highest doses of Diazepan do not clearly modify none of those parameters, although all of them showed a mild increase.

2) Digestive efficacy of fat does not change because of lowest doses of Diazepan, however doses of 3 mg/100 g of diet do diminish lipidic digestibility coefficient, decrease that is much bigger in females than in males.

3) Perfenacine, at highest doses decreases food intake above all in males. Nevertheless digestive efficacy of nitrogen was not modified, neither nitrogen retention at metabolic levels in females, however in males it was detected a clear reduction in this parameter. This drug does not modify digestive efficacy of fat.

INTRODUCCION

El efecto de los fármacos sobre la fisiología digestiva y la utilización de los alimentos, es un factor que puede tener gran importancia y aunque existen algunos de ellos que aparentemente no modifican tal fisiología, otros en cambio, producen efectos de notable consideración (1, 2).

Una mención muy especial merece un grupo de fármacos: los Psicotropos, muy estudiados por sus aplicaciones en el sistema nervioso central; sin embargo, no hay que limitar la importancia de sus aplicaciones en otros aspectos (3, 4, 5, 6).

Estos pueden beneficiar, o por el contrario perjudicar al individuo en el plano nutricional.

Habiéndose observado el olvido de los investigadores sobre el interés que despierta la utilización nutritiva de los alimentos en seres tratados con fármacos tranquilizantes por vía oral, y dado no sólo el uso de los mismos sino, en algunos casos, su excesivo consumo, es por lo que se decidió iniciar una serie de experimentos encaminados a determinar o comprobar, en la rata, el aprovechamiento digestivo y metabólico de nutrientes tan importantes

como la proteína y la grasa bajo la influencia de agentes tranquilizantes por vía oral, menores como las benzodiazepinas (Diazepam: 7 cloro-1,3 dihidro 1 metil 5 fenil-2H-1,4 benzodiazepina 2-ona) y mayores como la perfenacina.

MATERIAL Y METODO

Se han utilizado 50 ratas adultas de ambos sexos de la raza Wistar.

La dieta empleada tiene igual composición en nutrientes para todos los experimentos, variando el fármaco o la dosis del mismo que es añadido en forma de polvo y perfectamente homogeneizado con el alimento.

La composición de la dieta es la siguiente:

	S. F. (%)	S. S. (%)
Proteína (caseína + D, L metionina)	12,63	13,35
Grasa (aceite de oliva)	3,12	3,30
Fibra (celulosa)	8,00	8,45
Corrector mineral	4,5	4,75
Corrector vitamínico	2,00	2,22
Almidón y azúcar	c. s. a partes iguales hasta el 100 % en sustancia seca	

Se han realizado cinco experimentos: A) Control: dieta sin fármacos; B) adiconada de 1,5 mg de Diazepam/100 g de dieta; C) adicionada de 3 mg de Diazepam/100 g de dieta; D) adicionada de 1,5 mg de Perfenacina/100 g de dietas; E) adicionada de 3 mg de Perfenacina/100 g de dieta.

Los experimentos constan de un período de tres días de "adaptación" de los animales a las dietas y condiciones experimentales, y de un período trola la ingesta y se recogen diariamente y por separado heces y orina.

Los animales comieron y bebieron "ad libitum" en todos los experimentos.

Se determinó coeficiente de digestibilidad aparente (CDA) de proteína y de grasa, así como balance de nitrógeno según la técnica de Thomas-Mitchell (7). Se utilizaron lotes de diez animales adultos, seleccionados al azar entre los de peso homogéneo (200 g). Los animales se alojaban en células individuales de metabolismo, con sistema de separación para recogida de heces y orina; las jaulas se sitúan en una cámara termorregulada a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y convenientemente ventilada.

Las técnicas utilizadas, tanto para la determinación de los nutrientes de las dietas, como en los análisis de heces y orina procedentes de los ensayos realizados son las siguientes:

Proteína: Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl, con selenio como catalizador, y empleando 6,25 como factor de conversión de nitrógeno en proteína.

Grasa: Extracción en soxhlet con éter etílico o de petróleo.

Humedad: En estufa a $105 \pm 1^\circ\text{C}$ hasta peso constante.

En cuanto al tratamiento estadístico empleado, se ha calculado la media y el error de la media para cada parámetro, realizándose las pruebas de la "t" de Student con varianza conocida para comprobar si las medias de las diversas poblaciones eran estadísticamente iguales o no.

RESULTADOS Y DISCUSION

Sobre la influencia del Diazepam (7-cloro-1,3 dihidro 1 metil-5 fenil-2H-1,4 Benzodiazepina-2-ona)

Numerosos autores (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) han estudiado la influencia de las benzodiazepinas sobre la ingesta de alimentos y el aumento de peso.

Los resultados obtenidos indican que la adición a la dieta de Diazepam a dosis de 1,5 mg/100 g de dieta no modifica la ingesta, cambios ponderales, eficacia digestiva ni metabólica del nitrógeno en la rata, tanto en hembras como en machos (tabla I). No obstante, se observa que para esta dosis de Diazepam la ingesta, así como el incremento de peso son significativamente mayores ($P < 0,01$) en los machos que en las hembras, no modificándose, al menos significativamente, la excreción fecal ni urinaria de nitrógeno.

TABLA I.- INFLUENCIA DEL SULFATO DE L-FENIL-2AMINO PROPANO SOBRE LOS CAMBIOS PONDERALES, EFICACIA DIGESTIVA Y METABOLICA DE LA PROTEINA

	S.S. ingerida g/rata/día	Peso medio (g)	Δ peso g/rata/día	Nitrógeno fecal mg/rata/día	Nitrógeno absorbido mg/rata/día	C.D.A.	Nitrógeno urinario mg/rata/día	Nitrógeno retenido mg/rata/día	% Retenido/ Absorbido	% Retenido/ Ingerido	
SULFATO DE L-FENIL- 2 AMINO PROPANO 1,5mg/100g dieta	14,08 ± 0,98	240,1 ± 4,1	1,28 ± 0,23	31,6 ± 1,2	288,5 ± 9,2	90,1 ± 0,2	203,1 ± 11,3	85,5 ± 4,2	29,8 ± 1,9	26,9 ± 1,8	HEMBRAS
	16,84 ± 0,37	264,5 ± 4,1	2,14 ± 0,39	31,6 ± 2,1	328,9 ± 7,6	91,2 ± 0,6	183,4 ± 9,3	140,4 ± 12,7	42,2 ± 3,4	38,8 ± 2,8	MACHOS
SULFATO DE L-FENIL- 2 AMINO PROPANO 3mg/100g dieta	(*)12,67 ± 0,43	212,7 ± 11,2	(*)-0,03 ± 0,23	38,9 ± 5,1	(**)232,5 ± 5,0	(*)85,8 ± 1,4	129,9 ± 13,8	102,5 ± 9,1	44,5 ± 4,7	38,3 ± 4,3	HEMBRAS
	17,73 ± 0,45	269,5 ± 7,8	2,54 ± 0,45	34,9 ± 2,2	344,9 ± 9,5	90,8 ± 0,4	(oo)133,8 ± 3,6	(ooo)210,7 ± 9,7	61,0 ± 1,5	55,4 ± 1,3	MACHOS
CONTROL	15,09 ± 0,85	229,9 ± 6,3	1,4 ± 0,5	34,9 ± 2,1	288,1 ± 16,2	89,2 ± 0,2	177,9 ± 11,2	110,1 ± 18,3	37,4 ± 4,9	33,5 ± 4,4	HEMBRAS
	16,71 ± 0,28	236,4 ± 2,4	2,3 ± 0,3	35,3 ± 1,1	322,6 ± 5,7	90,1 ± 0,3	172,9 ± 8,6	149,6 ± 2,2	46,2 ± 2,6	41,8 ± 2,2	MACHOS

Nivel de significación de ratas hembras problema respecto a ratas control: (*) p < 0,05; (**) p < 0,01; (***) p < 0,001.
 Nivel de significación de ratas machos problema respecto a ratas control: (o) p < 0,05; (oo) p < 0,01; (ooo) p < 0,001.

Por otra parte, las diferencias entre machos y hembras responden al mismo patrón fisiológico, tanto en controles como en los animales del lote problema, lo que induce a pensar que las mayores retenciones de nitrógeno ($P < 0,01$) se deben a los mayores requerimientos por crecimiento y/o mantenimiento de los machos respecto a las hembras, como es lógico dada la edad y peso de los animales comparados (tabla I).

La eficacia digestiva juzgada por su coeficiente de digestibilidad prácticamente es la misma en todos los casos considerados, tanto controles como bajo el efecto del fármaco. En el único caso donde se presentan diferencias significativas es en los machos en relación a las hembras bajo el efecto del fármaco; no obstante, el nivel de significación es el mínimo ($P < 0,05$), y no se puede olvidar que se está considerando el coeficiente de digestibilidad aparente, ya que si se tuviera en cuenta el componente fecal endógeno, puede que estas diferencias desaparecieran.

Cuando el Diazepam (3 mg/100 g de dieta) tampoco se modifican significativamente la ingesta, ni cambios ponderales respecto a los resultados obtenidos en animales control; si bien, hay que indicar que esta dosis de fármaco tiende a aumentar dichos parámetros. Asimismo, la eficacia digestiva no se modifica ya que se elevan simultáneamente la ingesta y excreción fecal, hecho que ocurre en ambos sexos y que es extensivo a la eficacia metabólica (tabla I). Esta falta de efecto de las benzodiazepinas sobre el aprovechamiento nutritivo de la proteína tiene un paralelismo con los resultados obtenidos por FONOLLA y col. (18) en conejos, y por CRAIG y col. (19) en aves.

En relación al efecto del Diazepam sobre la utilización nutritiva de la grasa, se observa que dosis de 1,5 mg/100 g de dieta no modifican, al menor significativamente, el aprovechamiento digestivo de este nutriente; sin embargo, dosis superiores (3 mg/100 g de dieta) conducen a una disminución en el coeficiente de digestibilidad aparente de la grasa, descenso que es significativo en el caso de las hembras ($P < 0,01$) (tabla II). Este efecto es consecuencia de la mayor excreción fecal de grasa, sin que se modifique significativamente la ingesta de este nutriente.

TABLA II

INFLUENCIA DEL DIAZEPAN SOBRE EL APROVECHAMIENTO NUTRITIVO DE LA GRASA

	HEMBRAS				MACHOS			
	<i>Grasa ingerida</i> mg/rata/día	<i>Grasa fecal</i> mg/rata/día	<i>Grasa absorbida</i> mg/rata/día	C. D. A.	<i>Grasa ingerida</i> mg/rata/día	<i>Grasa fecal</i> mg/rata/día	<i>Grasa absorbida</i> mg/rata/día	C. D. A.
Diazepan								
1,5 mg/100 g	449,4	26,4	423,0	94,1	550,3	47,2	503,0	91,4
dieta	± 15,4	± 4,3	± 16,1	± 1	± 20,1	± 4,4	± 19,8	± 0,8
Diazepan								
3 mg/100 g	508,4	77,9	430,5	84,7	590,8	87,7	503,0	85,0
dieta	± 17,3	± 11,6	± 17,4	± 2,2	± 21,8	± 13,6	± 26,9	± 2,3
Control	469,6	37,0	432,7	91,9	557,5	56,2	501,3	89,9
	± 34,8	± 3,9	± 35,4	± 1	± 6,6	± 2,0	± 8,1	± 0,4

TABLA III.- INFLUENCIA DE LA NIALAMIDA SOBRE LOS CAMBIOS PONDERALES, EFICACIA DIGESTIVA Y METABOLICA DE LA PROTEINA

	S.S. ingerida g/rata/día	Peso medio (g)	Δ peso g/rata/día	Nitrógeno fecal mg/rata/día	Nitrógeno absorbido mg/rata/día	C.D.A.	Nitrógeno urinario mg/rata/día	Nitrógeno retenido mg/rata/día	% Retenido/ Absorbido	% Retenido/ Ingerido	
NIALAMIDA 10mg/100g dieta	12,08 ± 1,23	197,0 ± 5,6	(***)+0,28 ± 0,48	24,5 ± 1,3	251,2 ± 15,4	91,0 ± 0,5	136,9 ± 7,1	98,8 ± 27,9	38,7 ± 7,9	35,3 ± 7,3	HEMBRAS
	(oo)12,38 ± 1,25	199,7 ± 5,7	0,77 ± 0,09	27,5 ± 3,2	237,5 ± 23,6	89,7 ± 0,2	112,7 ± 3,1	124,7 ± 21,2	50,5 ± 5,2	45,3 ± 4,6	MACHOS
NIALAMIDA 20mg/100 g dieta	(***)+0,28 ± 0,42	217,2 ± 5,6	(***)-2,57 ± 0,3	17,8 ± 1,8	96,4 ± 8,8	(***)+4,3 ± 1,4	99,5 ± 3,8	(***)+3,03 ± 5,8	-4,9 ± 7,7	-4,6 ± 5,8	HEMBRAS
	(ooo)11,58 ± 0,56	254,9 ± 6,1	(ooo)0,20 ± 0,3	25,8 ± 1,2	222,2 ± 10,9	89,6 ± 0,3	145,3 ± 6,2	(ooo)76,9 ± 5,8	34,5 ± 1,4	30,9 ± 1,3	MACHOS
CONTROL	15,09 ± 0,85	229,9 ± 6,3	1,4 ± 0,5	34,9 ± 2,1	288,1 ± 16,2	89,2 ± 0,2	177,9 ± 11,2	110,1 ± 18,3	37,4 ± 4,9	33,5 ± 4,4	HEMBRAS
	16,71 ± 0,28	236,4 ± 2,4	2,3 ± 0,3	35,3 ± 1,1	322,6 ± 5,7	90,1 ± 0,3	172,9 ± 8,6	149,6 ± 2,2	46,2 ± 2,6	41,8 ± 2,2	MACHOS

Nivel de significación de ratas hembras problema respecto a ratas control: (±) p < 0,05; (**) p < 0,01; (***) p < 0,001;

Nivel de significación de ratas machos problema respecto a ratas control: (o) p 0,05; (oo) p 0,01; (ooo) p 0,001.

Influencia de la Perfenacina

La adición a la dieta

Perfenacina, no sólo no aumenta la ingesta de alimentos, como otros autores citan para otros tranquilizantes (8, 10, 12, 14), sino que la reduce; reducción que es significativa ($P < 0,05$) en el caso de los machos para la dosis más alta de la Perfenacina utilizada (3 mg/100 g de dieta) (tabla III).

Se podría especular que el tranquilizante al ocasionar una menor actividad motora (obs tanto unos menores requerimientos punto de vista de regulación fisiológica de la ingestión de alimentos se traduce en una menor ingesta.

La Perfenacina conduce a un menor incremento de peso, si bien las diferencias no son significativas, con excepción de las hembras para la dosis superior del fármaco (tabla III).

La cantidad de nitrógeno absorbido está notoriamente reducida ($P < 0,001$) bajo el efecto de la dosis más alta de Perfenacina (3 mg/100 g de dieta).

En general, se refleja la falta de efecto del fenómeno sobre la eficacia digestiva (CDA) en ambos sexos, lo que coincide con los resultados obtenidos por otros autores (20, 21, 22, 23, 24) con otro tranquilizante mayor como es

A nivel metabólico, las hembras no sufren ninguna modificación significativa por efecto de la Perfenacina. En cambio, en los machos a la dosis superior (3 mg/100 g de dieta) la excreción urinaria de nitrógeno desciende ($P < 0,05$) así como la retención de nitrógeno ($P < 0,001$) (tabla III).

Si bien el balance de nitrógeno es mayor en los animales del lote control, la relación de nitrógeno retenido respecto al absorbido, es prácticamente igual en ambos lotes (tabla III), lo que se traduce en que el fármaco no produce alteración metabólica de la proteína de la dieta.

La Perfenacina no altera significativamente el aprovechamiento nutritivo de la grasa en las hembras; sin embargo, en el caso de los machos se observa una menor ingesta de grasa, sobre todo para la dosis superior del fármaco (tabla IV).

TABLA IV

INFLUENCIA DE LA PERFENACINA SOBRE EL APROVECHAMIENTO NUTRITIVO DE LA GRASA

	HEMBRAS				MACHOS			
	<i>Grasa ingerida</i> <i>mg/rata/día</i>	<i>Grasa fecal</i> <i>mg/rata/día</i>	<i>Grasa absorbida</i> <i>mg/rata/día</i>	<i>C. D. A.</i>	<i>Grasa ingerida</i> <i>mg/rata/día</i>	<i>Grasa fecal</i> <i>mg/rata/día</i>	<i>Grasa absorbida</i> <i>mg/rata/día</i>	<i>C. D. A.</i>
Perfenacina 1,5 mg/100 g dieta	440,8 ± 40,6	32,9 ± 3,1	407,9 ± 37,7	92,5 ± 0,33	516,3 ± 21,8	62,1 ± 9,4	454,2 ± 16,8	88,9 ± 0,8
Perfenacina 3 mg/100 g dieta	461,7 ± 29,8	37,4 ± 9,9	422,2 ± 39,6	91,1 ± 3,1	453,9 ± 11,9	51,5 ± 8,8	417,7 ± 10,5	92,1 ± 1,6
Control	469,6 ± 34,8	37,0 ± 3,9	432,7 ± 35,4	91,9 ± 1	557,5 ± 6,6	56,2 ± 2,0	501,3 ± 8,1	89,9 ± 0,4

BIBLIOGRAFIA

- 1.—DRAPER, H. N. (1958): *J. Nutr.*, 64, 33.
- 2.—VARELA, G. (1955): *An. Bromatol.*, 7, 127.
- 3.—CARR, R. M.; IPAKTCI, M.; THENEN, S. W. (1977): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 154, 116-120.
- 4.—NASSET, E. S. (1962): *Br. J. Nutr.*, 76, 131-134.
- 5.—SAFER, D. J.; ALLEN, R. P.; BARR, I. (1975): *J. Pediatric*, 86, 113-116.
- 6.—MAKRUSHIN, P. V. (1973): *Selskokezyaistren naya Biologiya*, 8, 727-732.
- 7.—THOMAS, K. (1909): *Arch. Physiol. Lpz. Physiol. Abs.*, 219.
- 8.—BOISSIER, J. R.; SIMON, P., y SOUBRIE, P. (1976): *Proc. Int. Congr. Pharmacologie*, 6 th., vol. 3, pp. 213-222.
- 9.—FRARA, E. R.; MEREV, G.; CHESSA, P.; DAGLIETTI, and GESSA, G. (1976): *Life Sci.*, 18, 1157-1166
- 10.—MARGULES, D. L., and STEIN, L. (1967): *Comp. Physiol. Psychol.*, 67, 327-335.
- 11.—McLAUGHLIN, G. L. (1976): *Proc. Fed. Aw. Sco. Sxp. Biol.*, 35, 579.
- 12.—MEREV, G. P.; FRATTA, W.; CHESSA, P., and GESTA, G. L. (1976): *Psychopharmacology*, 47, 101-103.
- 13.—OPITZ, K., and AKINLAJA, A. (1966): *Psychopharmacology*, 9, 307-319.
- 14.—POSCHEL, B. P. H. (1971): *Psychopharmacology*, 19, 193-198.
- 15.—SOUBRIE, P.; KULKERNI, S.; SIMON, P., and BOISSIERS, J. R. (1975): *Psychopharmacology*, 45, 203-210.
- 16.—STERNBACH, L. M.; RANDALL, L. O., and GUSTAFSON, S. R. (1964): *Psychopharmacological Agents*, pp. 13t-224. Academic Press, New York.
- 17.—WISE, R. A., and DAWSON, V. (1974): *J. Comp. Physiol. Phichol.*, 86, 930-941.
- 18.—FONOLLA, J. (1967): *Avances Alim. Mejor Anim.*, 5, 3.
- 19.—CRAIG, F. R.; BLOW, W. L.; MONROE, R. J., and BARBAR, Z. W. (1962): *Poultry Sci.*, 41, 711.
- 20.—ANDERSON, D. L., y SMITH, J. R. (1960): *Poultry Sci.*, 39, 1080.
- 21.—CASEY, J. M.; GILBREATH, J. G., y MORRISON, R. D. (1963): *Poultry Sci.*, 42, 637.
- 22.—FRIARS, G. W.; SLINGER, S. J., y PEPPER, W. F. (1964): *Poultry Sci.*, 43, 941.
- 23.—JONES, J. M.; GIBREATH, J. C., y MALONEY, M. A. (1966): *Poultry Sci.*, 45, 713.
- 24.—WAIBEL, P. E.; BURGER, R. E., y KRISTA, L. M. (1962): *Poultry Sci.*, 41, 1554.