

## CARTAS AL EDITOR

### Efecto epitelial del Gallopamil (D-600) sobre el intestino de rata

El verapamil es un inhibidor de la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  a las células de diferentes tejidos, usado para estudiar los efectos de la reducción intracelular de este catión (7). En el presente trabajo se emplea el gallopamil, principal metabolito activo del metoxy- derivado del verapamil, para estudiar su efecto sobre el íleon, colon proximal y colon distal de rata.

El material y los métodos empleados han sido previamente descritos (2). Se utilizan ratas Wistar de 200-300 g y la técnica de sacos evertidos (10) modificada. Los segmentos intestinales se incubaron durante 60 min en un medio que contenía (mmol/l):  $\text{Na}^+$ , 144,4;  $\text{K}^+$ , 5,9;  $\text{Ca}^{++}$ , 3,0;  $\text{Mg}^{++}$ , 1,2;  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , 1,2;  $\text{SO}_4^-$ , 1,2;  $\text{HCO}_3^-$ , 25,0;  $\text{Cl}^-$ , 128,0 y D-glucosa, 11,1 siendo el pH 7,4. La solución se burbujeó durante toda la incubación con una mezcla de 95 %  $\text{O}_2$  y 5 %  $\text{CO}_2$ , mantenida a 38 °C. El gallopamil (Knoll, Alemania) se empleó en el medio de incubación serosal a la concentración de  $10^{-5}$  M. El flujo neto de volumen ( $J_v$ ) se midió por gravimetría y los flujos iónicos mediante la siguiente ecuación:

$$J_i = [(C_f V_f - C_i V_i) \cdot 10^3] / (P_i / 100);$$

Donde:  $C_f$  y  $C_i$  son la concentración (mM) final y al inicio, respectivamente, del ión estudiado;  $V_f$  y  $V_i$  son el volumen final y el inicial de líquido dentro del saco; y  $P_i$  es el peso inicial del segmento intestinal estudiado. Obteniéndose el flujo neto del volumen como  $\mu\text{l}/100 \text{ mg} \cdot \text{h}$ , y

el flujo del ión estudiado como  $\mu\text{Eq}/100 \text{ mg} \cdot \text{h}$ . Los sacos evertidos se pesaron en una balanza de precisión. La concentración de  $\text{Na}^+$  se midió con un fotómetro de llama. La concentración de  $\text{Cl}^-$  se midió en un automatizador de cloruro. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante el test de la t de Student, para datos independientes.

En el íleon, el gallopamil incrementa significativamente la absorción de  $J_v$  un 273 %, el transporte neto de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Cl}^-$ . En el colon proximal, se incrementa significativamente  $J_v$  un 188 % y no se detecta incremento significativo en los flujos netos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  (tabla I). No se observan efectos sobre el colon distal.

El  $\text{Ca}^{++}$  parece ser un importante mediador intracelular que en los epitelios permeables inhibe el cotransporte (3, 15, 16). La serotonina, al incrementar la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  inhibe la entrada apical de  $\text{Na}^+$  y en consecuencia el cotransporte electroneutro de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  en el íleon y vesícula biliar, pero no en el colon de conejo que es un epitelio impermeable (3). El efecto estimulante aquí expuesto sobre el cotransporte de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  y agua, tanto en íleon como en colon proximal, puede explicarse por una disminución de la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  al enterocito, por el gallopamil. En otras células no epiteliales, como el eritrocito, el  $\text{Ca}^{++}$  parece ser también un mediador intracelular que inhibe el cotransporte (4), por lo que podría tratarse de un inhibidor universal de este sistema en todas las células de la economía.

Tabla I. Efecto epitelial del Gallopamil ( $10^{-5}$  M) sobre el intestino de la rata.  
Media  $\pm$  E.E.M. Entre paréntesis se expresa el número de experimentos considerados.

|                                            | Ileon                |                         | Colon proximal       |                        |
|--------------------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
|                                            | Control              | Gallopamil              | Control              | Gallopamil             |
| Flujo neto de volumen <sup>a</sup>         | 32,71 $\pm$ 7,91 (6) | 89,33 $\pm$ 8,64* (9)   | 35,13 $\pm$ 7,14 (4) | 66,08 $\pm$ 4,35** (9) |
| Flujo neto de Na <sup>+</sup> <sup>b</sup> | 3,44 $\pm$ 1,19 (4)  | 16,43 $\pm$ 1,85** (9)  | 10,75 $\pm$ 1,35 (4) | 13,67 $\pm$ 1,63 (9)   |
| Flujo neto de Cl <sup>-</sup> <sup>b</sup> | 5,89 $\pm$ 0,99 (4)  | 14,31 $\pm$ 1,51*** (9) | 9,04 $\pm$ 1,10 (4)  | 9,97 $\pm$ 1,89 (9)    |

<sup>a</sup>  $\mu$ l/100 mg-h; <sup>b</sup>  $\mu$ Eq/100 mg-h; \* p < 0,001, \*\* p < 0,005, \*\*\* p < 0,01.

En el colon distal, el gallopamil no incrementa el transporte hidroelectrolítico, y la disminución en el flujo neto de volumen del 8,23 % no es estadísticamente significativa.

Se sabe que los antagonistas del calcio muestran un efecto diurético (1, 11), lo cual implica necesariamente la inhibición del transporte de sodio en la nefrona. Puesto que el íleon y colon proximal son epitelios de características electrofisiológicas parecidas al túbulo proximal y asa de Henle, no parece probable que los antagonistas del calcio inhiban en esta porción de la nefrona el transporte de sodio. El antagonista del calcio felodipina inhibe el transporte de Na<sup>+</sup> en el túbulo distal y túbulo colector (1), por lo que el efecto diurético de los antagonistas del calcio parece deberse a una disminución del transporte de sodio a nivel distal (1, 11). No obstante, puede ser muy especulativo traspasar a la nefrona los resultados obtenidos en intestino.

Palabras clave: Gallopamil, Ileon, Colon.

Key words: Gallopamil, Ileum, Colon.

### Bibliografía

1. Dibona, G. F. y Sawin, L. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228, 420-424, 1984.

2. Díez de los Ríos, A., Labajos, M., Manteca, A., Morell, A. y Souvirón, A.: *J. Endocr.*, 86, 35-43, 1980.
3. Donowitz, M., Tai, Y.-H. y Asarkof, N.: *Am. J. Physiol.*, 239, G463-G472, 1980.
4. Garay, R. P.: *Biochim. Biophys. Acta*, 688, 786-792, 1982.
5. Levens, N. R.: *Am. J. Physiol.*, 249, G3-G15, 1985.
6. Palfrey, H. C. y Rao, M. C.: *J. Exp. Biol.*, 163, 43-54, 1983.
7. Rasmussen, H. y Goodman, D.B.P.: *Physiol. Rev.*, 57, 421-509, 1977.
8. Souvirón, A., Díez de los Ríos, A., Labajos, M. y Morell, M.: *I.R.C.S. Med. Sci.*, 14, 1198-1199, 1986.
9. Souvirón, A., Díez de los Ríos, A., Labajos, M. y Morell, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, 42, 51-56, 1986.
10. Wilson, T. H. y Wiseman, G.: *J. Physiol.*, 123, 116-125, 1954.
11. Zanchetti, A. y Leonetti, G.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7, S33-S37, 1985.

A. Souviron\*, F. García-España, A. Díez de los Ríos y M. Martínez-Morillo

(Recibido el 27 de septiembre de 1991)

Departamento de Radiología y Medicina Física  
Facultad de Medicina de Málaga  
Campus de Teatinos  
29080 Málaga (España)

\* A quien debe dirigirse la correspondencia.