

Efecto de algunos psicofármacos sobre el consumo de oxígeno y glucosa de cerebro de rata *in vitro*

A. Velasco, J. M. Arévalo, J. San Martín y M. de Armijo

Departamento de Farmacología
Cátedra de Hidrología Médica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Madrid-3 (España)

(Recibido el 18 de noviembre de 1972)

A. VELASCO, J. M. AREVALO, J. SAN MARTIN and M. DE ARMIJO. *Effect of Several Psychotropic Drugs on the Oxygen and Glucose Uptake by Brain Tissue, in vitro.* Rev. esp. Fisiol., 29, 47-50. 1973.

It is studied the effect of several psychotropic drugs on the Oxygen and glucose uptake of brain slices and Oxygen consumption of whole brain homogenates. Diazepam inhibits oxygen and glucose uptake. Perphenazine decreases the oxygen uptake and increases the glucose uptake. Haloperidol inhibits oxygen consumption in homogenates and glucose uptake in slices, but increases oxygen uptake in brain slices. The other psychotropic substances do not produce any other significant modifications.

El efecto de algunos fármacos psicótropos (fenotiazinas, diazepam, etc.) sobre el consumo de oxígeno se ha estudiado por diversos autores (1-3, 5, 9). En este trabajo se han estudiado los efectos de algunos nuevos neurolépticos y tranquilizantes sobre el consumo de oxígeno en cortes y homogeneizados de cerebro de rata *in vitro*, así como el consumo de glucosa por cortes de cerebro de rata también *in vitro*.

Material y métodos

Los cortes y homogeneizados de cerebro se obtienen a partir de ratas blancas machos (Wistar) de 150-200 g de peso, muertas por decapitación. Los cortes, de

un espesor de 100 micras, se preparan de acuerdo con la técnica de MCILWAIN y BIDDLE (6) y se incuban en una solución de Krebs-Ringer fosfato (pH 7,4) que contiene glucosa 10 mM. Los homogeneizados de cerebro total se preparan a 2-4° C en un homogenizador Potter-Elvehjen, mezclando 1 g de muestra de tejido con 9 ml de una solución de sacarosa 0,25 M tamponada a pH 7,4 (12).

El consumo de oxígeno a 37° C se determina por técnica manométrica (10), siendo aire la fase gaseosa. El consumo de glucosa se determina midiendo la concentración de glucosa en el medio al final de la incubación con el método de la glucosa-oxidasa (8). El t-test se aplica para el contraste estadístico de los resultados (7).

Tabla I. Efecto de algunos psicofármacos sobre el consumo de oxígeno y glucosa de cerebro de rata in vitro.

El consumo de oxígeno se determina en cortes y homogeneizados de cerebro de rata; en cortes el medio de incubación es solución de Krebs-Ringer fosfato (pH 7,4) con glucosa 10 mM; en homogeneizados, solución de sacarosa 0,25 M tamponada a pH 7,4. El consumo de glucosa se determina sólo en cortes midiendo su concentración en el medio, al final de la incubación; se determinó simultáneamente con el consumo de oxígeno.

Los resultados son valores medios \pm E.S.M.; y la correspondiente significación estadística, a la derecha entre paréntesis. También entre paréntesis se indica el número de matraces utilizados, el porcentaje de incremento o inhibición. Los resultados se refieren a peso de tejido fresco.

Fármaco	[M]	Homogenados $\mu\text{l}/100 \text{ mg/h}$	Cortes $\mu\text{l}/100 \text{ mg/h}$	Glucosa consumida $\text{mg}/100 \text{ mg/h}$
Control	—	72,6 \pm 2,5 (21)	71,4 \pm 4,3 (10)	0,72 \pm 0,06 (10)
Perfenazina	10 ⁻³	39,4 \pm 4,8 (—46 %) (8) (P < 0,001)	46,1 \pm 4,3 (—36 %) (8) (P < 0,001)	2,34 \pm 0,20 (+220 %) (8) (P < 0,001)
	10 ⁻⁴	55,8 \pm 5,8 (—24 %) (8) (P < 0,001)	50,1 \pm 2,2 (—30 %) (8) (P < 0,001)	1,30 \pm 0,13 (+70 %) (8) (P < 0,001)
Trifluoperazina	10 ⁻³	56,1 \pm 1,9 (—33 %) (8) (P < 0,001)	—	—
	10 ⁻⁴	72,9 \pm 1,6 (8) (P > 0,05)	—	—
Haloperidol	10 ⁻³	50,0 \pm 1,5 (—32 %) (8) (P < 0,001)	87,8 \pm 7,6 (+22 %) (8) (P < 0,05)	0,46 \pm 0,06 (—37 %) (8) (P < 0,001)
	10 ⁻⁴	60,4 \pm 3,3 (—17 %) (8) (P < 0,005)	82,8 \pm 6,8 (+15 %) (8) (0,05 < P < 0,10)	0,49 \pm 0,05 (—32 %) (8) (P < 0,025)
Clordiazepóxido	10 ⁻³	72,0 \pm 2,3 (8) (P > 0,05)	70,8 \pm 3,2 (8) (P > 0,05)	0,70 \pm 0,05 (8) (P > 0,05)
	10 ⁻⁴	72,3 \pm 1,6 (8) (P > 0,05)	—	—
Diazepam	10 ⁻³	57,9 \pm 2,3 (—21 %) (8) (P < 0,001)	59,7 \pm 2,8 (—17 %) (6) (P < 0,05)	0,46 \pm 0,03 (—35 %) (6) (P < 0,01)
	10 ⁻⁴	71,9 \pm 4,3 (—2 %) (8) (P > 0,05)	—	—
Nobrium	10 ⁻³	72,5 \pm 2,5 (8) (P > 0,05)	71,8 \pm 8,0 (6) (P > 0,05)	0,69 \pm 0,08 (6) (P > 0,05)
	10 ⁻⁴	72,7 \pm 2,3 (8) (P > 0,05)	—	—
Meprobamato	10 ⁻³	66,6 \pm 1,8 (—10 %) (10) (P > 0,05)	86,0 \pm 6,9 (+20 %) (8) (P > 0,05)	0,78 \pm 0,13 (8) (P > 0,05)
	10 ⁻²	38,3 \pm 3,3 (—48 %) (10) (P < 0,001)	54,4 \pm 3,4 (—24 %) (8) (P < 0,01)	0,75 \pm 0,09 (8) (P > 0,05)

Resultados

Los resultados aparecen en la tabla I, expresados en valores medios \pm E.S.M. y referidos a peso fresco de tejido. Puede observarse que las benzodiazepinas, a excepción del diazepam, que deprime intensamente, no modifica significativamente el consumo de oxígeno y glucosa. De los derivados fenotiazínicos estudiados, la trifluoperazina a la concentración de 10^{-3} M inhibe el consumo de oxígeno en homogeneizado de cerebro. La perfenazina a las concentraciones estudiadas inhibe el consumo de oxígeno en cortes y homogeneizados e incrementa el consumo de glucosa en cortes. El meprobamato sólo a concentraciones muy elevadas (10^{-2} M) disminuye el consumo de oxígeno, no modificando el de glucosa. El haloperidol deprime el consumo de oxígeno en homogeneizados, le incrementa en cortes, en donde disminuye el consumo de glucosa.

Discusión

Los dos derivados fenotiazínicos estudiados (perfenazina y trifluoperazina) deprimen el consumo de oxígeno en cortes y homogeneizados de cerebro de rata, estando estos resultados de acuerdo con los obtenidos por otros autores (2, 3, 5, 9) con diversos derivados fenotiazínicos, especialmente con clorpromazina. La perfenazina incrementa muy significativamente el consumo de glucosa en cortes de cerebro de rata; con algunos hipnóticos en las mismas condiciones experimentales se ha observado este mismo fenómeno (11).

El haloperidol, cuyas acciones sobre el sistema nervioso central son muy semejantes a las de las fenotiazinas, tiene unos efectos diferentes, deprime el consumo de oxígeno en homogeneizado de cerebro total, pero le incrementa en cortes de cerebro, el consumo de glucosa es deprimido. Este efecto paradójico sobre el consumo de oxígeno en cortes y homogeneizados se ha descrito con un fármaco depresor

de sistema nervioso central, el clorhidrato de ketamina (12).

Los resultados obtenidos con meprobamato son concordantes con los de TAMARIT (9).

KADENBACH y LÜHRS (4) han observado que el clordiazepóxido a las concentraciones de 10^{-3} y 10^{-4} deprime el consumo de oxígeno de mitocondrias obtenidas a partir de cerebro e hígado; sin embargo, en los resultados obtenidos puede observarse que el clordiazepóxido y el nobrium no deprimen el consumo de oxígeno en cortes ni en homogeneizados, y que únicamente el diazepam (el derivado benzodiazepínico más potente) deprime significativamente el consumo de oxígeno y glucosa.

Resumen

Se estudia el efecto de algunos neurolépticos y tranquilizantes sobre el consumo de oxígeno y glucosa en cortes de cerebro de rata y el de oxígeno en homogeneizado de cerebro total *in vitro*. El diazepam deprime el consumo de oxígeno y glucosa. La perfenazina deprime el consumo de oxígeno e incrementa el de glucosa. El haloperidol deprime el consumo de oxígeno en homogeneizados, y el de glucosa en cortes incrementa el consumo de oxígeno en cortes de cerebro. Los demás psicofármacos estudiados producen modificaciones no significativas.

Bibliografía

1. ARMIJO-VALENZUELA, M.: *Munch. Mediz. Wochenschr.*, 114, 1212, 1972.
2. DAWKINS, M. J. R., JUDAH, J. D. y REES, K. R.: *Biochem. J.*, 72, 204, 1959.
3. DAWKINS, M. J. R., JUDAH, J. D. y REES, K. R.: *Biochem. J.*, 73, 16, 1959.
4. KADENBACH, B., y LÜHRS, W.: *Nature*, 192, 174, 1961.
5. LOW, H.: *Biochim. Biophys. Acta*, 32, 11, 1959.
6. MCILWAIN, H. y BUDDLE, H. L.: *Biochem. J.*, 53, 421, 1953.
7. SNEDECOR, G. W.: Métodos Estadísticos CECSA, Méjico, 1964.
8. SOLS, A. y DE LA FUENTE, G.: *R. esp. Fisiol.*, 13, 231, 1957.

9. TAMARIT, J.: *Actas V Reun. Nal. Soc. Esp. C. Fisiol.*, pág. 303, 1959.
10. UMBREIT, W. W., BURRIS, R. H. y STAUFER, J. F.: *Manometric and Biochemical Techniques 5th Edition* Burgess Publishing Co. Minneapolis, 1972.
11. VELASCO-MARTÍN, A., ARÉVALO ALONSO, J. M. y ARMIJO VALENZUELA, M.: *Experientia*, 28, 934, 1972.
12. VELASCO-MARTÍN, A., ARÉVALO ALONSO, J. M. y CASTAÑEDA CASADO, J.: *Experientia*, 28, 1070, 1972.