

Efectos de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno y glucosa en cerebro, hígado y miocardio de rata *in vitro*

A. Moreno, F. Rabadán y A. Hidalgo

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense (Madrid)

(Recibido el 18 de septiembre de 1978)

A. MORENO, F. RABADAN y A. HIDALGO. *Effect of Mexiletine on Glucose and Oxygen Uptake in Rat Brain. Liver and Myocardial Tissue in vitro.* Rev. esp. Fisiol., 35, 317-320. 1979.

The effect of mexiletine on oxygen and glucose consumption was studied both in homogenate and slices of brain, liver and myocardium of Wistar rats.

Oxygen consumption was detected by means of Warburg's manometric techniques, and glucose utilization by the enzymatic method of glucose oxidase.

Whilst glucose uptake was not modified in any of the studied preparations, mexiletine promoted a significant increase of oxygen consumption in the homogenized slices, and an inhibition in the intact tissue.

La mexiletina (Kö 1173) o clorhidrato de 1-metil-2(2,6-xililoxi) etilamina es un fármaco con actividad antiarrítmica intensa y con actividad anticonvulsivante carente de efectos hipnóticos y sedantes. Ha resultado activo en diferentes arritmias experimentales tales como las inducidas por ouabaína, halotano más adrenalina y las que se originan tras la ligadura de las coronarias (1, 6).

Este fármaco está emparentado química y farmacológicamente con la lidocaína, del que se han descrito diversas acciones metabólicas: aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, y depresión de la glicolisis por disminución de los niveles de lactato, piruvato, glucosa-6-fosfa-

tasa y ATP (2). Por estas razones, hemos considerado útil estudiar el efecto de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno y glucosa en cerebro, hígado y miocardio de rata.

Material y métodos

Se emplearon ratas Wistar de 150-250 g de peso. Se mataron por decapitación, y los diferentes órganos se homogeneizaron en un aparato de Potter-Elvehjen a 2-4° C usando como suspensión sacarosa 0,25 M y un medio de incubación que contiene tampón fosfato 0,1 M. pH = 7,4, malato sódico, piruvato sódico, cloruro magnésico, ATP sódico, glucosa y dinitrofenol.

Se han empleado también cortes de estos mismos órganos según la técnica de MCILWAIN y BUDDLE (5). El peso de los cortes osciló entre 30-60 mg. Se emplearon tres medios de incubación diferentes: Krebs Ringer fosfatos pH = 7,4 con glucosa 10 mM, el mismo medio sin calcio y el mismo con exceso de ion potasio (K = 100 mM). El consumo de oxígeno se evaluó por técnica manométrica (11) en un aparato de Warburg convencional, usando como fase gaseosa aire para los homogeneizados y oxígeno para los cortes.

Se ha determinado el consumo de glucosa de los cortes de cerebro y miocardio, tras 60 min de incubación en los tres medios arriba indicados. Su cuantificación se ha hecho por el método de la glucosa oxidasa (9). La comparación estadística de los resultados se llevó a cabo mediante un t-test (8).

En los tres tipos de experiencias — consumo de oxígeno de homogeneizados y cortes de órganos y consumo de glucosa de los cortes de estos mismos órganos —, se ha ensayado el efecto de la mexiletina a las concentraciones de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} y 1×10^{-5} M.

Resultados

En homogeneizados de cerebro total de rata, la mexiletina produce un incremento del consumo de oxígeno a los 15 y 30 min

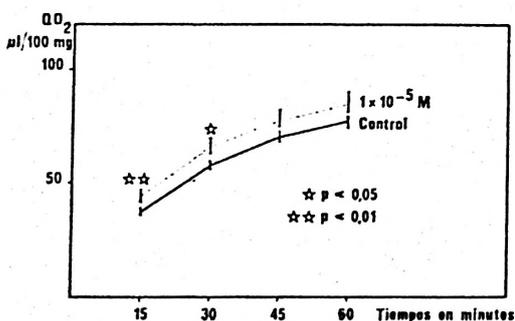


Fig. 1. Efecto de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno de homogeneizado de cerebro de rata.

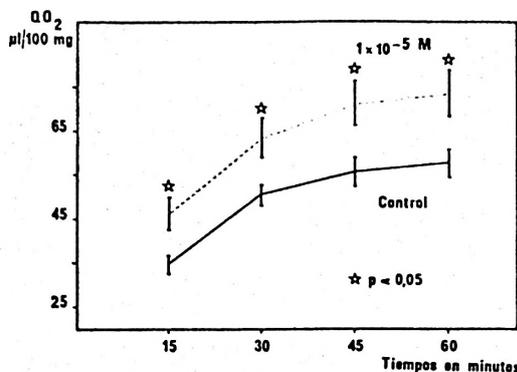


Fig. 2. Efecto de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno por homogeneizado de miocardio (v.l.) de rata.

de incubación a la concentración de 1×10^{-5} M (fig. 1). Este mismo efecto estimulante del consumo de oxígeno se observa en todos los tiempos de incubación del homogeneizado de miocardio a la concentración de 1×10^{-5} M (fig. 2). El consumo de oxígeno de homogeneizado de hígado no es modificado por la mexiletina a ninguna de las concentraciones ensayadas.

Cuando el medio de incubación es Krebs Ringer fosfato normal, no se modifica el consumo de oxígeno en ninguno

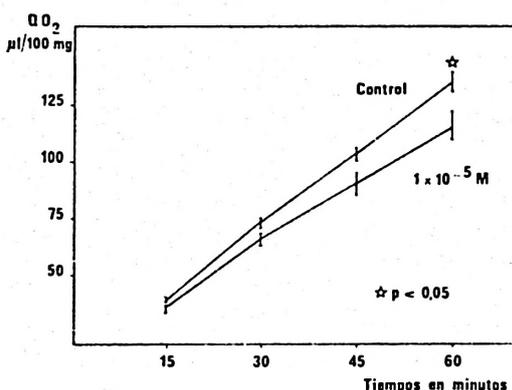


Fig. 3. Efecto de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno de cortes de hígado. Medio de incubación Krebs-Ringer sin calcio, pH = 7,4.

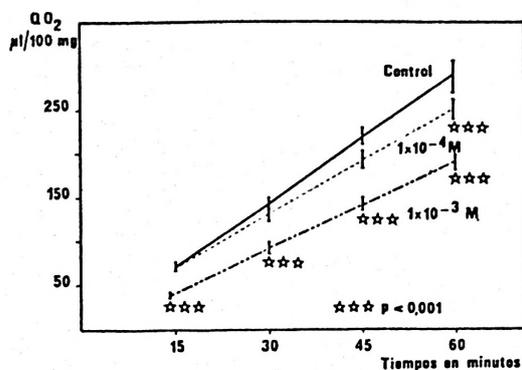


Fig. 4. Efecto de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno de cortes de cerebro de rata. Medio de incubación Krebs-Ringer con K⁺ 100 mM, pH = 7,4.

de los órganos ensayados. Cuando este medio está exento de calcio, no se observa ninguna modificación del consumo de oxígeno, salvo un discreto descenso del mismo a los 60 min de incubación de los cortes de hígado en presencia de mexiletina 1×10^{-3} M (fig. 3).

Empleando Krebs Ringer con K = 100 mM, los cortes de hígado y miocardio no modifican el consumo de oxígeno, produciéndose una intensa inhibición del consumo en todos los tiempos de incubación de 1×10^{-3} M y a los 60 min de 1×10^{-4} M (fig. 4).

El consumo de glucosa no es modificado por mexiletina a ninguna de las concentraciones estudiadas en ninguno de los tres medios de incubación empleados.

Discusión

La mexiletina produce un incremento significativo del consumo de oxígeno en homogeneizado de cerebro y miocardio de rata, datos similares a los obtenidos por CASTELLUCCI (2), que demostró un débil efecto estimulante del consumo de oxígeno en miocardio de conejo por xilocaína 1×10^{-6} M.

El consumo de oxígeno no se modifica

en cortes de miocardio, hígado y cerebro de rata incubados en Krebs Ringer fosfato normal, pH = 7,4. La sustracción de calcio (3) y el exceso de potasio (10) en el medio de incubación, suponen un estímulo de la respiración celular. Utilizando un medio carente de calcio, la mexiletina inhibe el consumo de oxígeno en cortes de miocardio; el mismo efecto se obtiene cuando el medio de incubación contiene un exceso de potasio y se incuban cortes de cerebro.

Todo ello hace pensar en un papel metabólico doble y diferente de la mexiletina. Un efecto directo, estimulante, sobre estructuras subcelulares —mitocondrias— y un efecto inhibitor sobre la membrana celular. Es de señalar que el efecto estimulante en homogeneizados se produce a concentraciones bajas del producto, y el efecto inhibitor del consumo de oxígeno se observa a concentraciones altas del fármaco.

A pesar de la similitud estructural entre mexiletina y xilocaína, hay diferencias en el comportamiento de ambos fármacos en el metabolismo de los hidratos de carbono.

La mexiletina, de la misma forma que la procainamida, no modifica la glicolisis; en cambio, la xilocaína y el propranolol la inhiben. La inhibición de la glicolisis y el papel metabólico de la xilocaína *in vivo* puede depender de la reducción de la permeabilidad de la glucosa por la acción anestésica local del fármaco. Sin embargo, ni mexiletina ni xilocaína parecen inhibir la utilización de sustratos presentes en el interior de la célula, ya que ambos fármacos no sólo no inhiben, sino que incrementan el consumo de oxígeno en homogeneizados de miocardio (4, 7).

Resumen

Se estudia el efecto de la mexiletina sobre el consumo de oxígeno y glucosa en cortes de cerebro, hígado y miocardio de rata, así como

el consumo de oxígeno en homogeneizados de estos mismos tejidos.

El consumo de oxígeno se determina por la técnica manométrica de Warburg, y el de glucosa por el método enzimático de la glucosa oxidasa.

Mientras el consumo de glucosa no se modifica en ninguna de las preparaciones estudiadas, la mexiletina provoca un incremento significativo del consumo de oxígeno en los homogeneizados y una inhibición de dicho consumo en los cortes.

Bibliografía

1. ALLEN, J. D., J. M. KOFI EKUE, R. B. SHANKS y S. A. ZAIDI: *Brit. J. Pharmacol.*, **39**, 183P, 1970.
2. CASTELLUCCI, A.: *Arzneim. Forsch.*, **26**, 241-244, 1976.
3. GHOSH, J. J. y J. M. QYUASTEL: *Nature*, **174**, 28-31, 1954.
4. KALYAMPUR, S. G. y B. E. RYMAN: *Biochemical. Pharmacol.* **15**, 691-701, 1966.
5. MCILWAIN, H. y H. L. BUDDLE: *Biochem.*, **53**, 412-423, 1953.
6. SING, B. N. y E. M. VAUGHAN WILLIAMS: *Brit. J. Pharmacol.*, **44**, 1-9, 1972.
7. SMITH, C. M. y L. G. ABOOD: *Int. J. Neuropharmacol.*, **5**, 255-261, 1966.
8. SNEDECOR, G. W.: *Métodos estadísticos*, CECSA, Méjico, 1964.
9. SOLS, A. y G. DE LA FUENTE: *Rev. esp. Fisiol.*, **13**, 231-245, 1957.
10. TAMARIT, J.: *Actas V R. Nal. Soc. esp. C. Fisiol.*, pp. 303-304, 1959.
11. UMBREIT, W. W., R. H. BURRIS y J. F. STAUFFER: *Manometric and Biochemical techniques*. Burgess Publ. Co., Minneapolis, 3.^a ed., 1972.