

RESUMENES  
DE  
COMUNICACIONES  
V REUNION ANUAL  
SOCIEDAD DE FARMACOLOGIA  
DE CHILE



INTERACCION APOMORFINA-ETANOL EN EL TIEMPO DE NARCOSIS EN RATONES. INFLUENCIA DE ALFAMETILPARATIROSINA Y PARACLOROFENILALANINA. (Interaction apomorphine-ethanol on narcosis time in mice. Influence of alfamethylparatirosine and p-chlorophenylalanine). Acevedo, X., Gómez, T. y Muñoz, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Entre las aminas biógenas que participan en el efecto depresor del etanol en el S.N.C. no está suficientemente precisado el rol de la dopamina. En el presente trabajo se estudia en el tiempo de narcosis por etanol (3.75 g/kg i.p.) en ratones, la influencia de un agonista de receptores dopaminérgicos postsinápticos, la apomorfina, sólo o en presencia de un inhibidor de la biosíntesis de catecolaminas (alfametilparatirosina, AMPT) o de la 5-hidroxitriptamina (paraclorofenilalanina, pCPA).

La apomorfina en dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg i.p. no modificó el tiempo de narcosis de etanol.

El pretratamiento con AMPT disminuyó sólo el tiempo de narcosis con la dosis de 2.0 mg/kg de apomorfina y no lo afectó con la dosis de 1.0 mg/kg. Estas mismas dosis de apomorfina administradas en ratones pretratados con pCPA modificaron de manera diferente la narcosis por etanol: 1.0 mg/kg la disminuyó significativamente, mientras que no hubo cambios con 2.0 mg/kg.

Estos resultados sugieren que la dopamina tendría una participación sólo secundaria en el efecto depresor central del etanol.

Trabajo financiado por Proyecto B 1643-8313 del Servicio de Desarrollo de la Investigación. Universidad de Chile.

INFLUENCIA DEL PRETRATAMIENTO CON ALFA-METIL-P-TIROSINA O CON P-CLOROFENILALANINA EN LA INTERACCION DE CLONIDINA CON ETANOL EN RATONES. (Influence of alpha-methyl-p-tyrosine or p-chlorophenylalanine pretreatment on the interaction of clonidine with ethanol in mice). M. Alvarez, X. Acevedo y C. Muñoz. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La clonidina, fármaco agonista de los receptores  $\alpha$ -drenérgicos  $\alpha$ -2 que reduce la liberación de nora-drenalina en el SNC, puede por este mecanismo influir en el efecto depresor del etanol. En el presente trabajo se estudió la influencia de clonidina (0.125 mg/kg i.p.) en el tiempo de narcosis por etanol (3.75 g/kg i.p.) en ratones Swiss As/W tanto normales como pretratados con alfametil-p-tirosina (AMPT, 250 mg/kg i.p.), que inhibe la síntesis de catecolaminas, o con p-clorofenilalanina (PCPA 316 mg/kg i.p.), que reduce la formación de serotonina en el SNC. Se estudió también el efecto de clonidina en la narcosis por pentobarbital (50 mg/kg i.p.) en ratones. La clonidina aumentó significativamente el efecto del etanol y este incremento fue mucho mayor en animales tratados con PCPA. En cambio, en los ratones que recibieron AMPT, la clonidina no indujo variaciones significativas. Este efecto depresor de la clonidina parecería corresponder en parte a una acción no relacionada con la reducción de la liberación de noradrenalina, porque aumentó en proporción semejante el tiempo de sueño del pentobarbital, que se ha demostrado que no se altera por cambios en el contenido de aminas biógenas.

(Proyecto B.1643-8313, Departamento de Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

NIVELES DE ETANOL EN EL AIRE ESPIRADO EN RATAS UChA Y UChB. (Ethanol levels in expired air in UChA and UChB rats). Alvarado, R., Contreras, S. y Mardones, J. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Los niveles de etanol en sangre en ratas se pueden medir extrayendo sangre de la cola de la rata y determinando el etanol presente por cromatografía de gases, utilizando el método de head-space con propanol como estándar interno. Esto implica cortar la cola de la rata en los tiempos de medida programados. Se ha diseñado un dispositivo que consiste en una cámara hermética en la cual está introducida la cabeza de la rata por un tiempo determinado. Desde esta cámara se extraen muestras de aire, cuyo contenido de etanol se mide por cromatografía de gases. Se estudia una correlación entre el contenido de etanol en aire y los niveles plasmáticos de etanol en ratas de los linajes UChA (bajo consumidor de alcohol) y UChB (alto consumidor de alcohol).

CARACTERIZACION DE SITIOS DE LIGAMEN DE ACIDO  $[^3\text{H}]$ -2-AMINO-4-FOSFONOBUTIRICO Y D $[^3\text{H}]$ -ASPARTICO EN CEREBRO DE RATA. (Characterization of  $[^3\text{H}]$ -2-amino-4-phosphonobutyric and D $[^3\text{H}]$ -aspartic acid binding sites in the rat brain). Arqueros, L. y Murrin, Ch. Lab. Farmacología-Bioquímica, P. Universidad Católica de Chile y U. de Nebraska Medical Center, U.S.A.

En este estudio hemos caracterizado y comparado el ligamen de análogos del ácido L-glutámico, 2-amino-4-fosfonobutírico (APB) y D-aspartico (D-asp), como posibles marcadores del receptor glutamatérgico y del sistema de transporte para este aminoácido, respectivamente, para determinar la localización regional de estos sitios en el SNC.

Se utilizaron cortes coronales de cerebro de 10  $\mu\text{m}$ , preincubados en 50 mM buffer Hepes pH 7.4 para eliminar ligandos endógenos y iones. El ligamen de APB se realizó en buffer Hepes-KOH+CaCl<sub>2</sub> (10 mM) pH 7.4 y del D-asp en Hepes-NaOH+NaCl (128 mM) a 25°C por 60 min y luego se lavaron 4 x 20 segundos.

El ligamen no específico se hizo en presencia de L-glutamato (L-GLU) o APB/D-ASP (1 mM) y/o condiciones de ausencia de Ca<sup>2+</sup> o Na<sup>+</sup>. Ambos ligamen se ensayaron con L o D-GLU, L y D-ASP, APB, D-Aminoácido (AA), Diaminopimélico (DAP), O-fosfo-L-serina (OPLS) y fosfatidilserina (PS).

El ligamen de  $[^3\text{H}]$  APB es dependiente de Ca<sup>2+</sup> y Cl<sup>-</sup>, es desplazado por L-GLU, DAP, AA. Potentes desplazadores son PS y OPLS. El ligamen de APB es irreversible hasta 1 hr de lavado. Por otro lado el ligamen de D- $[^3\text{H}]$ ASP es dependiente Na<sup>+</sup>, inhibido por Li<sup>+</sup>, altamente reversible e independiente de la temperatura. Además es desplazado por L-GLU y no es afectado por D-GLU, DAP, AA, PS y OPLS.

Estos resultados nos sugieren APB y DASP se pueden utilizar como marcadores del receptor y del sistema de transporte de L-GLU respectivamente en la localización regional de estos sitios, en el SNC.

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE ENZIMAS MICROSOALES (EM) HEPÁTICAS Y DE LA LIPOPEROXIDACION (LP) EN RATAS HIPERTIROIDEAS (Study of the activity of hepatic microsomal enzymes and lipoperoxidation in hyperthyroid rats): Barrientos, X., Yalenzuela, A. y Fernández, V. Unidades de Bioquímica, Fac. Med. Div. Occ. e INTA, Universidad de Chile. (Patrocinio: Dra. Z. Jabsa).

La administración de triiodotironina ( $T_3$ ) a ratas, produce un estado funcional hipertiroideo hepático. En relación a esto, se estudia el efecto de  $T_3$  sobre la actividad de EM y la LP microsomal hepática.

Ratas Wistar macho (180-300 g) recibieron 0,1 mg de  $T_3$ /Kg en NaOH 0,1 N i.p. por 3 ds. y los controles cantidades isovolumétricas de NaOH 0,1 N. Los animales fueron sacrificados 24 h. después de la última inyección, momento en el que, tanto la temperatura rectal como los niveles de  $T_3$  sanguíneos del grupo tratado estaban significativamente aumentados. Las determinaciones de NADPH oxidasa (desaparición de NADPH a 340 nm), citocromo P-450 (C-P-450) (absorción del complejo C-P-450 reducido-CO a 450 nm), superóxidos ( $O_2^-$ ) (absorción de adrenocromo a 485 nm) y LP (Malondialdehído o MDA), fueron efectuadas en microsomas hepáticos.

Se observó un aumento significativo en la actividad de NADPH oxidasa, producción de  $O_2^-$  y MDA y una reducción del contenido de C-P-450 reducido por efecto del tratamiento con  $T_3$ .

Se concluye que la administración de  $T_3$  conduciría a una inducción de la actividad de NADPH oxidasa, lo cual llevaría a un incremento en la producción de  $O_2^-$  y esto a un aumento del MDA. Se discute la posibilidad que este incremento de  $O_2^-$  pueda ser responsable de la disminución del contenido de C-P-450 reducido. (Financiado por D.D. I. B-1162-833-3, Universidad de Chile).

EFFECTOS DE CASTRACION Y ADMINISTRACION DE TESTOSTERONA SOBRE LA ACTIVIDAD TIROSINA HIDROXILASA DEL CONDUCTO DEFERENTE DE RATA. (\*) (Effects of castration and testosterone treatment on tyrosine hydroxylase activity of rat vas deferens). Bustamante, D. Laboratorio de Farmacología Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, P. Universidad Católica y Facultad de Ciencias Básicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile (Patrocinio: J. Belmar).

La inervación noradrenérgica del conducto deferente de rata se ve afectada en el contenido de Noradrenalina (NA) y en algunas propiedades del sistema de almacenamiento del neurotransmisor (NT) ya sea por castración (CX) o por testosterona (T), sin que se haya definido en estos cambios el rol jugado por la tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante de la biosíntesis de NA. En este trabajo se estudió los cambios de la actividad TH inducidos por CX (0-40 días) y por T (2 mg/día, 0-20 días) sobre ratas castradas u operadas ficticiamente. Se midió la actividad TH radioenzimáticamente por liberación y captación de  $^{14}CO_2$  a partir de tirosina  $1-C^{14}$ . NA se determinó por espectrofluorimetría.

Por CX se produjo atrofia del CD con disminución paralela de su peso y contenido de NA, permaneciendo constante la concentración del NT, salvo a los 40 días donde resultó significativamente mayor. La actividad específica TH no cambió, ni tampoco la  $V_{max}$  y Km aparente por el cofactor, que sólo estuvieron disminuidas hasta los 10 días. La T revirtió la atrofia y normalizó el contenido de NA, pero disminuyó la actividad específica TH y su  $V_{max}$ , aumentando al mismo tiempo la Km aparente por el cofactor.

Los cambios de la actividad TH y de sus constantes cinéticas no dan cuenta de las variaciones observadas en el contenido de NA, lo cual sugiere la participación de otros mecanismos en el control de los niveles del NT.

(\*) Financiado por proyecto DIUC 84/81.

REFLEJO CARDIORESPIRATORIO PROVOCADO POR LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE ETANOL (Cardiorespiratory reflex induced by intravenous ethanol administration). Brugere, S., Cañas, M., Saavedra, A. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En ratas UChA anestesiadas con uretano (100 mg/100 g i.p.) se estudió el efecto de la administración de un bolus de etanol e.v. (40 mg/100 g) sobre la frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial media.

El etanol e.v. (40 mg/100 g) produjo bradicardia ( $\Delta$  media + error típico) (-169,2 + 25,95 lat/min), hipotensión (-37,5 + 9,13 mmHg) y apnea transitoria en todos los casos. En otra serie de experimentos el efecto bradicardizante del etanol mostró ser dosis dependiente ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ ) (10 a 40 mg/100 g peso)

Con vagotomía bilateral se observó ligera bradicardia significativamente menor que en los testigos ( $p < 0,001$ ) sin cambios significativos en el efecto hipotensor y la apnea persistió en todos los casos, pero con una latencia significativamente mayor ( $p < 0,005$ ). La atropina produjo efectos semejantes a la vagotomía pero la apnea se observó sólo en la mitad de los casos.

Se concluye que el etanol e.v. (40 mg/100 g) produce un reflejo inhibitorio cardiorespiratorio en la rata caracterizado por bradicardia, hipotensión y apnea. La bradicardia refleja, en parte es mediada por un aumento del tono parasimpático. El efecto respiratorio aparece determinado al menos por 2 componentes, uno mediado por el nervio vago y otro probablemente directo sobre el centro respiratorio, que corresponde a la mayor latencia observada en la producción de apnea en ratas con vagotomía bilateral.

(Proyecto M.1642-8314 Depto. Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA EN RATA Y OCTODON DEGUS, DE DIFERENTES ANALGESICOS CENTRALES. (Comparative study of the analgesic activity in rat and Octodon degus of different central analgesic drugs). Bustos, E., González, H. y Paeille, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, División de Ciencias Médicas Norte, Universidad de Chile.

En trabajos anteriores se ha demostrado que el Octodon degus presenta resistencia natural a algunos efectos de Morfina, entre ellos la analgesia en el método de la superficie caliente (Hot-plate), razón por la cual nos interesó investigar si este roedor presentaba también resistencia a otros fármacos analgésicos tanto de acción central como antiinflamatoria.

Se utilizó para este estudio el test de la formalina y los fármacos utilizados fueron Morfina 20 mg/kg, el cual se usó como patrón de referencia, Meperidina 25 mg/kg, Metadona 10 mg/kg, Clonidina 62  $\mu$ g/kg, Nefopam 20 mg/kg y Naloxona 1 mg/kg i.p.

Los resultados obtenidos muestran que el Octodon degus presenta una menor sensibilidad que la rata Wistar a este estímulo nociceptivo y que presenta también resistencia a los efectos analgésicos de meperidina, metadona, clonidina. Nefopam mostró escasa actividad analgésica que no fue significativa en ninguna de las dos especies. Naloxona presentó una tendencia a la hiperalgesia pero ésta no alcanzó valores significativos.

Financiado por Proyecto B 1677-8314. Servicio de Desarrollo de la Investigación. Universidad de Chile.

INTERFERENCIAS FARMACOLOGICAS EN EL REFLEJO CARDIORESPIRATORIO PROVOCADO POR ETANOL. (Pharmacological interferences on the cardiorespiratory reflex induced by ethanol). Cañas, M., Brugere, S., Saavedra, A. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se demostró que la administración de etanol 40 mg/100 g e.v. en ratas produce una respuesta refleja caracterizada por bradicardia, hipotensión y apnea. Investigamos la localización, posibles vías y mecanismos implicados en la producción de este reflejo.

El etanol (20 mg/100 g) se inyectó e.v. y directamente en ventrículo izquierdo. La bradicardia fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) por la vía e.v. y la apnea inconstante (2/5), no observándose por vía intraventricular.

En ratas reserpinizadas, 0,5 mg/100 g, el etanol 40 mg e.v. produce mayor bradicardia ( $p < 0,01$ ) respecto al grupo testigo sin cambios significativos en la hipotensión y disminuye la incidencia de apnea (3 de 7 casos). En ratas reserpinizadas y con vagotomía bilateral el etanol e.v. no produjo cambios de la frecuencia cardíaca, ni apnea (0/6), ( $p = 0,006$  con respecto al testigo).

En presencia de Hexametonio (0,75 mg/100 g) el etanol (40 mg/100 g e.v.) produce menos bradicardia ( $p < 0,001$ ) respecto al grupo control. Con spiroperidol (2 mg/100 g) el reflejo es significativamente más intenso.

El reflejo se iniciaría en la circulación pulmonar o corazón derecho. En la bradicardia participarían simultáneamente un aumento del tono vagal y una disminución del tono simpático. La apnea correspondería a un reflejo y a un efecto directo sobre el centro respiratorio. (Proyecto M.1642-8314 Depto.D.I., U. de Chile).

ACCION CARDIACA DE METADONA EN AURICULAS AISLADAS DE OCTODON DEGUS. (Cardiac action of methadone in Octodon degus isolated atria). Concha, M.C.; Vergara, V.; Paeile, C., Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El Octodon degus, caviomorfo chileno, ha demostrado poseer una resistencia natural a la acción analgésica y electroencefalográfica de morfina (Paeile y cols). Durante estos estudios la metadona demostró producir una bradicardia importante, por lo que nos pareció interesante estudiar la acción de este fármaco in vitro.

Los experimentos se realizaron en aurículas aisladas de rata y Octodon degus, bañadas en solución Ringer Locke a 29°C. Se analizó los cambios de tensión desarrolladas en porcentajes y la frecuencia de las contracciones espontáneas por minuto.

La metadona produce un efecto inótropro positivo y cronótropro negativo en ratas, que es dosis dependiente. En cambio, el efecto inótropro no aparece en Octodon degus, aunque es mucho más sensible que la rata al paro sinusal. La administración previa de atropina potencia el efecto inótropro positivo de metadona en las aurículas de rata y retarda la aparición de bradicardia. La misma concentración de atropina retarda significativamente la aparición de paro en aurículas de O. degus.

Naloxona no modifica el aumento de tensión producido por metadona en aurículas de rata, aunque antagoniza significativamente la bradicardia. En el O. degus la naloxona en la misma concentración antagoniza efectivamente el paro, el que aparece en concentraciones mayores de metadona.

Estos resultados muestran una sensibilidad diferente del corazón del O. degus a la acción de metadona, que contrasta con su resistencia a la acción analgésica de este fármaco, y sugieren una interacción entre receptores opiáceos y muscarínicos en la producción del paro cardíaco.

(Proyecto M.1642-8314 Depto.Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

EFFECTO DE MORFINA SOBRE PIEL AISLADA DE PLEURODEMA THAUL (Effect of morphine on isolated skin from Pleurodema thaul). Concha, J., Contreras, G., Palacios, S., Contreras, E. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Concepción. (x).

La administración de morfina en piel aislada de sapo de la especie Pleurodema thaul produce una disminución de la diferencia de potencial (DP) y corriente de corto circuito (CCC). No se conoce con exactitud el mecanismo de la acción depresora de morfina sobre esos parámetros eléctricos. En este trabajo se estudió el posible lugar de acción del analgésico basándose en sus efectos sobre los procesos de transporte en piel de batracios representados en un circuito eléctrico equivalente.

Se trabajó con trozos de piel de la región abdominal de sapo y se utilizó el procedimiento de Isaacson que analiza el valor de los componentes del circuito eléctrico equivalente antes y después de agregar amilorida a la piel.

Las respuestas observadas consistieron en una disminución significativa del potencial de sodio (E Na), y un aumento significativo en la conductancia (G Na). Morfina no modificó la conductancia del shunt (G sh). Estos efectos se observaron en concentraciones de morfina que no modificaron el  $QO_2$  de la piel. Morfina en presencia de una alta concentración de calcio produjo una mayor caída en la DP, sin afectar significativamente la CCC.

Los resultados sugieren que el efecto de morfina se ejerce deprimiendo el mecanismo de transporte activo de sodio, posiblemente a través de una disminución de la actividad de ATP a Na-K.

(x) Trabajo financiado con el Proyecto 20.33.13 de la Dirección de Investigación.

MECANISMO DE TRANSPORTE IONICO POR EPITELIO TRAQUEAL DE GATO. (Mechanism of ion transport by cat tracheal epithelium). Corrales, R., Widdicombe, J.H. Cardiovascular Institute, University of California, San Francisco, USA.

En epitelio traqueal se han observado diferencias importantes en el transporte iónico entre especies. El epitelio traqueal de gato es capaz de generar una diferencia de potencial transepitelial (PD) con lumen negativo que junto con la corriente de cortocircuito ( $I_{sc}$ ) generada sugieren la presencia de transporte iónico activo. Se postula una secreción activa de  $Cl^-$  y una absorción activa de  $Na^+$  contra la gradiente eléctrica. Usando Ouabaina ( $10^{-4}M$ ), Amiloride ( $10^{-4}M$ ) y Anfotericina B ( $3 \times 10^{-5}M$ ), se estudió el mecanismo de transporte iónico en epitelio traqueal de gato. En cámaras de Ussing se montaron trozos de epitelio traqueal de gato y se analizaron sus propiedades eléctricas (PD,  $I_{sc}$  y conductancia) y los flujos unidireccionales de  $Na^+$  y  $Cl^-$ . En condiciones de corriente de cortocircuito, en reposo existe un flujo neto de  $Na^+$  hacia la serosa de  $1.14 \pm 0.25 \mu Eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$ , dado por el predominio del flujo unidireccional de  $Na^+$  hacia la serosa, este flujo neto de  $Na^+$  es inhibido por Ouabaina ( $0.07 \pm 0.17 \mu Eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$ ,  $p < 0.05$ ), efecto asociado a una caída de  $I_{sc}$  de  $1.27 \pm 0.25$  a  $0.18 \pm 0.05 \mu Eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$ , ( $p < 0.05$ ) y de PD de  $7.25 \pm 1.73$  a  $0.91 \pm 0.19$  mmho  $\cdot cm^{-2}$ , ( $p < 0.05$ ), sin cambio significativo de la conductancia. Amiloride administrado en el lumen es capaz de inhibir el flujo neto de  $Na^+$  a los 30', Anfotericina B, en cambio, lo aumenta en forma significativa ( $2.44 \pm 0.63 \mu Eq \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$ ,  $p < 0.05$ ). El flujo neto de  $Cl^-$  en las mismas condiciones es de cero y no es modificado significativamente por Ouabaina, Amiloride o Anfotericina B. La presente evidencia sugiere que el movimiento de  $Na^+$  por el epitelio traqueal de gato está dado por su entrada pasiva a través de la membrana apical de las células, seguido de una remoción activa por la Na, K - ATPasa.

ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA DE OXIDASAS DE FUNCION MULTIPLE EN DIABETES EXPERIMENTAL. (Alterations in the activity of the hepatic microsomal mixed function oxidase system in diabetic rats). Del Villar, E., Vega, P., Mancilla, J., Carrasco, M. y Sánchez, E. Departamentos de Bioquímica y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El sistema de oxidasas de función mixta biotransforma drogas, sustratos endógenos y agentes cancerogénicos. Estudios con inductores enzimáticos de este sistema microsomal hepático han demostrado que la oxidasa terminal de este sistema, el citocromo P-450, existe en múltiples formas.

Se estudiaron los efectos de la diabetes en la metabolización *in vitro* de aminopirina y testosterona conjuntamente con la investigación del efecto de esta condición patológica en las hemoproteínas del citocromo P-450 microsomal hepático.

El estado diabético (glicemia sobre 300 mg/ml) se obtuvo 10 días después de una inyección única (50 mg/kg) de aloxano, vía sublingual. En microsomas hepáticos de ratas controles y diabéticas se midió la actividad oxidativa de la hidroxilasa y N-desmetilasa frente a los sustratos testosterona y aminopirina, respectivamente.

En la rata diabética se obtuvo una notable disminución de los distintos metabolitos de la testosterona analizados mediante cromatografía líquida de alta presión. En contraste, los estudios cinéticos del metabolismo de la aminopirina mostraron aumento marcado de la  $V_{max}$  sin cambios en la  $K_m$  aparente de esta reacción. Estos y otros estudios indican que la diabetes origina alteraciones en el balance de las formas de citocromo P-450.

Financiado por Proyecto B-1526-832-4 C.D.C.A.C.I. Universidad de Chile.

ESTADO SOPOROSO PROVOCADO POR ACIDO VALPROICO: INFORME DE UN PASO CLINICO. (Stuporous State during Valproic Acid). Galdames, D., Pedraza, L., Aguilera, L., Saavedra, I. Unidad de Farmacocinética Clínica, Fac. de Medicina, División Ciencias Médicas Norte, Universidad de Chile.

Los autores informan de una paciente de 11 años de edad, portadora de Epilepsia parcial mixta con generalización secundaria, secuela de Fibrosarcoma temporal derecho operado e irradiado. Tratada con múltiples esquemas terapéuticos no se logró remisión de sus crisis, por lo que a su tratamiento antiepileptico (Fenitofina Fenobarbital) se adicionó Acido Valproico en dosis de 750 mg. por día, presentando precozmente aumento de las crisis epilépticas, náuseas y vómitos junto a compromiso de conciencia progresiva hasta llegar al sopor. Los niveles plasmáticos realizados en ese momento fueron: Fenitofina: 14,6 ug/ml, Fenobarbital: 25 ug/ml y Acido Valproico: 55,5 ug/ml. EFG simultáneo reveló enlentecimiento difuso dado por la presencia de ondas deltas de gran amplitud. La suspensión de Acido Valproico se acompañó de regresión total del compromiso de conciencia y recuperando el EFG sus características previas. Marescaux y su grupo han informado 13 casos análogos al nuestro planteando la hipótesis de un efecto epileptógeno paradójico del Acido Valproico en ciertos pacientes epilépticos. Nuestros hallazgos confirman esta aseveración. Así, junto a la hepatotoxicidad, debiera añadirse como reacción adversa importante del Acido Valproico el estado soporoso reseñado.

Financiado: Proyecto B-1445-8325 O.D.C.A.Y.C.I., Universidad de Chile.

FENITOFINA: CORRELACION DE SU DETERMINACION EN PLASMA POR CROMATOGRAFIA LIQUIDO-GASEOSA E INMUNOENSAYO ENZIMATICO. (Phenytoin Analyses: correlation of Gas-chromatographic assay with Enzyme immunoassay). Fauré, E., Valenzuela, A., Saavedra, I., Galdames, D. Unidad de Farmacocinética, Depto. Bioquímica, Fac. Medicina Div. Norte, U. de Chile.

Numerosas metodologías se han desarrollado para la determinación de niveles plasmáticos de drogas antiepilepticas. En nuestro medio aparecen dos de ellas como las más difundidas, a saber, la cromatografía en fase líquido-gaseosa y el inmunoensayo enzimático homogéneo (EMIT). Hasta la fecha, se desconocen estudios comparativos nacionales que junto a la carencia de un control interlaboratorio, crean incertidumbre en el especialista.

En el presente trabajo se informan los resultados preliminares de un estudio comparativo de ambas técnicas en la determinación de Fenitofina en plasma de 38 pacientes epilépticos ambulatorios.

Los resultados dan un coeficiente de correlación  $r$  de 0,92 con  $p$  0,05, intercepto de 0,10 y una pendiente de 0,94 para valores de niveles plasmáticos entre 0,0 y 40,0 ug/ml.

De estos resultados se infiere que ambos procedimientos podrían ser utilizados indistintamente. Estudios análogos para los otros fármacos antiepilepticos de mayor uso en nuestro medio, están en curso.

Financiamiento: Proyecto B-1445-8435 O.D.C.A.Y.A.I. U.DE Chile.

USO DEL LORAZEPAM COMO PREMEDICACION EN LA ATENCION ODONTOLOGICA INFANTIL (Lorazepam as premedication for children undergoing dental treatment). Gallardo, F., Araneda, L., y Cornejo, G. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y Clínica Poniente, Hospital San Juan de Dios, Santiago.

Se estudió la actividad ansiolítica de dosis únicas de Lorazepam (LOR) 0.5 mg y 1 mg y un placebo (PL) como premedicación en la atención odontológica de 52 niños en los que fue necesario efectuar sedación farmacológica. Los pacientes se dividieron en 3 grupos, de acuerdo con la premedicación recibida y los medicamentos se administraron por la vía bucal. Una hora más tarde, se evaluó en cada paciente los efectos en el Sistema Nervioso Central, la actividad hipnótica y motora y asimismo se evaluó la sedación obtenida y la atención odontológica de cada paciente. En el análisis estadístico de los resultados se utilizó el test ji-cuadrado con la corrección de Yates, comparando separadamente los efectos de (LOR) 0.5 y 1 mg con el placebo en cada una de las variables estudiadas.

Se demostró que ambas dosis de (LOR) no fueron superiores al (PL) en las variables estudiadas, lo que puede deberse a una dosis inadecuada y/o a la lenta absorción del medicamento desde el tracto gastrointestinal, después de su administración oral.

INFLUENCIA DE MECANISMOS ADRENERGICOS EN DEPENDENCIA DE BARBITAL (Influence of adrenergic mechanisms on barbitol dependence). Germany, A.; Merino, A.; Contreras, E. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción. (1).

En razón de su escasa metabolización en el organismo, el barbitol aparece indicado para el estudio de los mecanismos de tolerancia y dependencia de barbitúricos. En el presente trabajo se estudia la influencia de mecanismos adrenérgicos sobre la intensidad de la dependencia inducida por la administración crónica de barbitol.

Se emplearon ratones a los que se les administró en la dieta una dosis de barbitol que aumentaba progresivamente desde 300 a 900 mg/kg/día. La duración del tratamiento fue de 7, 14 y 21 días. Los signos de abstinencia se controlaron por un período de 48 hrs. La influencia de mecanismos adrenérgicos se estudió en grupos tratados durante 7 días con barbitol más uno de los siguientes fármacos: l-dopa, alfametilodopa, fenoxibenzamina, propranolol y timolol.

La intensidad del síndrome de abstinencia varió poco entre los grupos tratados durante 7 o más días. El síndrome de abstinencia disminuyó en los grupos tratados tanto con l-dopa como con los antagonistas de funciones adrenérgicas ya mencionados.

Como los barbitúricos disminuyen la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC), se sugiere que la abstinencia barbitúrica sería el resultado de una mayor sensibilización de receptores adrenérgicos postsinápticos. Esta mayor sensibilización puede ser atenuada con bloqueadores adrenérgicos y aumentando la concentración de noradrenalina (l-dopa) o alfametilodopa en SNC durante el tratamiento crónico.

(1) Financiado por Dirección de Investigación. Proyecto 20.33.13.

EFFECTOS ELECTROFISIOLOGICOS DE 4-AMINOQUINOLEINA EN CÉLULAS AURICULARES DE BATRACIO, INFLUENCIA DE IONES  $Na^+$  Y  $K^+$ . (Electrophysiological effects of 4-aminoquinoline on frog atrial fibres and the influence of  $Na^+$  and  $K^+$ ). Guerrero, S. y Zacharias, J. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, U. de Chile.

Los efectos electrofisiológicos de 4-aminoquinoleína (4-AQ), un compuesto análogo de 4-aminopiridina fueron estudiados mediante registro intracelular en fibras contráctiles auriculares del anfibio Caudiuverbera caudiverbera. Se examinó además la influencia de  $Na^+$  y  $K^+$  sobre los efectos de 4-AQ. Se utilizaron trozos de aurícula izquierda estimulados eléctricamente a 0,2 Hz.

4-AQ en concentraciones (0,25-1,5 mM) que no modificaron el potencial de reposo, produjeron los siguientes efectos: a) disminución de la velocidad de despolarización de la fase 0 (dV/dt), del "overshoot" y de la amplitud del potencial de acción; b) prolongación de la duración del potencial de acción (DPA), y c) prolongación del período refractario efectivo (PRE). La razón PRE/DPA fue > 1. La magnitud de los efectos fue dependiente de las concentraciones. Los efectos fueron reversibles. El aumento de la concentración extracelular de  $Na^+$  de 117 mM a 234 mM antagonizó los efectos de 4-AQ, mientras que el cambio de la concentración de  $K^+$  del Ringer, no los modificó sustancialmente. La disminución de  $K^+$  de 2,5 mM a 1,25 mM produjo hiperpolarización y en estas condiciones el efecto de 4-AQ (0,5 mM) fue mayor que el observado en células en Ringer normal. En células parcialmente despolarizadas por el incremento de  $K^+$  a 3,75 y a 6,25 mM, el efecto de 4-AQ, tanto en la velocidad de despolarización como en la repolarización se mantuvo presente.

Los efectos de esta sustancia parecen corresponder a bloqueo de  $g_{Na}$  y  $g_K$ .

(Proyecto B.1355-8343, Universidad de Chile).

PARTICIPACION DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL EFECTO DEPRESOR DEL ETANOL. (Participation of prostaglandins in the depressant effect of ethanol). Guivernau, M. y Villarroel, L. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El etanol (E) ejerce en parte su efecto depresor en el sistema nervioso central (SNC) interfiriendo diversos neurotransmisores. Las prostaglandinas (PG) son neuromoduladores del SNC al inhibir la liberación de acetilcolina, serotonina, dopamina y noradrenalina. Para establecer la participación de las PG y leucotrienos (LT) en el efecto del E se estudió la influencia de inhibidores de su síntesis en el tiempo de sueño inducido por E en ratones machos Swiss As/W.

Se emplearon dos inhibidores de PG, aspirina (A) e indometacina (I) en dosis de 15 y 5 mg/kg respectivamente, y un inhibidor de LT, el ácido nordihidroguaiarético (AG) 20 mg/kg. Estos fármacos se administraron por vía intraperitoneal 30' antes de la inyección de E en dosis de 3.6 g/kg.

Los experimentos realizados en cada grupo (n=20) muestran que A e I disminuyen la duración del tiempo de sueño inducido por E en un 62.2% y 41.8% respectivamente. AG también inhibe el efecto depresor del E en un 40.0%.

Estos resultados demuestran que los inhibidores de PG antagonizan el efecto central del E y evidencian la participación de las PG en su mecanismo depresor. Debido a que este antagonismo no se manifestó en animales inyectados con pentobarbital 50 mg/kg, se deduce que es específico para el E. Este último inhibiría en parte la liberación de neurotransmisores al estimular la producción de PG centrales. En atención a que AG produjo un efecto antagonista similar, se sugiere que los LT también modularían el efecto depresor central del E.

(Proyecto B.1643-8313 Departamento de Desarrollo de la investigación, Universidad de Chile).

OPIOIDES-KAPPA ( $\kappa$ ) Y LA REGULACION DEL BALANCE HIDROSALINO (Kappa-opiates and the regulation of fluid and electrolyte balance). Huidobro-Toro, J.P. y Parada, S. Lab. de Farmacología, Depto. de Ciencias Fisiol., P. Universidad Católica de Chile.

Estudios anteriores en nuestro laboratorio demostraron que los opioides modifican notablemente el metabolismo hidrosalino. Con el propósito de estudiar el mecanismo de acción de opioides-K sobre la diuresis y excreción de electrolitos, se prehidrataron ratas adultas con 25 ml/kg de agua seguido una hora después de 50 ml/kg 0.9% NaCl. Se estudió el efecto de agonistas K (bremazocina, B y etilciclotiazocina, E) y de 2 antagonistas K (Win, W y Mr 2266, M). Las drogas se inyectaron junto con la segunda hidratación. Se determinó electrolitos urinarios por fluorometría. B(0.01-1.5 mg/kg IP) o E (0.1-3 mg/kg IP) producen copiosa diuresis y orinas hipotónicas dosis y tiempo dependientes comparadas con ratas testigos. A las 3 h de la inyección IP de 0.15 mg/kg B o 1 mg/kg E, se eliminó el 85% de la sobrecarga acuosa mientras que en control sólo se eliminó un 35%. La diuresis de B es antagonizada transitoriamente por naloxona; W y M bloquean competitivamente los efectos de 0.15 mg/kg B. Es probable que el sitio de acción de los opioides K sea central ya que la administración ICV de 1-15 ug B o E produce diuresis hipotónicas. Los antagonistas-K son anti-diuréticos y producen orinas hipertónicas ricas en  $K^+$ . Morfina (1-30 mg/kg IP) produce en cambio anti-diuresis y orinas significativamente hipotónicas. En conclusión, estos resultados sugieren que existe un tono opiopeptidérgico kappa de origen aparentemente central que actuaría como un modulador del balance hidrosalino. Basados en estos datos investigaremos los efectos de los presuntos ligandos endógenos K y su relación con la liberación de vasopresina.

Financiado en parte por FNDCT, proyecto # 634/82.

MEDICION CONTINUA DE MOVIMIENTOS NETOS DE K EN SUSPENSIONES DE CORTEZA CEREBRAL DE RATA IN VITRO. EFECTOS DE OUABAINA, VERATRIDINA, GLUTAMATO Y OTRAS SUSTANCIAS. (Continuous measurement of net K movements in vitro suspensions of rat brain cortex. Effects of ouabain, veratridine, glutamate and other substances). Lackington, I., Stutzin, A., y Orrego, F. Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Prismas de corteza cerebral de rata (0.25 mm por lado) fueron suspendidos en un medio oxigenado similar al LCR, y los cambios de concentración de K extracelular (Ko) fueron seguidos en forma continua mediante un electrodo sensible a K. Durante la incubación en medio con 3 mM Ko, las células pierden K inicialmente en forma rápida, y después muy lentamente. El componente lento puede acelerarse mucho con ouabaina o veratridina (10 µM). Esto último se bloquea totalmente con TTX, y en forma menos efectiva con verapamil o D-600 en concentraciones de 10 µg/ml o más. La adición de glutamato 10 mM lleva a que las células incorporen K, y bloquea especialmente la fase rápida de pérdida de K. La adición de azida lleva a una acidificación del medio, la cual se bloquea por monoyodoacetamida. Esto sugiere que la acidificación refleja una glicolisis aumentada. Midiendo los movimientos del indicador de potencial H-3 tetrafenilfosfonio, se ha visto también que las células se depolarizan al aumentar Ko.

Estas características muestran que la preparación mantiene numerosas propiedades fisiológicas. Apoyado por Proyecto B 1590, DDI, Universidad de Chile.

ACTIVIDAD ANALGESICA DEL INDOPROFENO EN EL DOLOR POST-OPERATORIO CONSECUTIVO A LA CIRUGIA PERIODONTAL (Analgesic activity of indoprofen on postoperative pain following periodontal surgery). Lobos, T.M., Rossi, E., y Gallardo, F. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y Departamento de Periodoncia, Consultorio Santa Anita, Santiago.

La actividad analgésica del indoprofeno (IND) ha sido demostrada en diversas especialidades médicas lo que permite suponer un efecto analgésico adecuado de éste medicamento en el paciente odontológico con dolor postoperatorio. Mediante el método doble-ciego se estudió el efecto analgésico de dosis únicas de (IND) 200 mg, ácido acetilsalicílico (ASA) 500 mg y un placebo (PL) en un grupo de 101 pacientes con dolor postoperatorio consecutivo a cirugía periodontal. Cada paciente recibió 4 comprimidos de (IND) (ASA) o (PL) y se les instruyó para cuantificar el dolor postoperatorio (intenso = 3; moderado = 2; suave = 1 y ausente = 0) durante un período de 3 horas siguiente a la administración oral de cada medicación. Para determinar el efecto analgésico se estudiaron las 3 variables disminución y desaparición del dolor y necesidad de otros analgésicos.

(IND) demostró una actividad analgésica significativamente superior a (PL) en las 3 variables estudiadas ( $p < 0.01$ ) y superior a (ASA) en la disminución del dolor. En cambio (ASA) no demostró un efecto analgésico estadísticamente superior al placebo. El estudio de las reacciones adversas no demostró diferencias estadísticamente significativas en los grupos de pacientes estudiados. Se concluye que (IND) es una excelente alternativa para el control del dolor del paciente odontológico, y superior a (ASA) en las dosis estudiadas.

REDISTRIBUCION DEL FLUJO CORONARIO INDUCIDO POR BLOQUEO ALFA ADRENERGICO EN MIOCARDIO ISQUEMICO. (Coronary blood flow redistribution in ischemic myocardium induced by alpha adrenergic blockade). Macho, P., Cartes, F., Rosenblut A., Santolaya, M.E., Cabezas, P., y Domenech R. División de Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El espasmo coronario puede estar mediado por activación de receptores adrenérgicos alfa y por lo tanto el bloqueo de estos receptores podría ser beneficioso. Sin embargo no hay evidencia de que el bloqueo alfa adrenérgico (BAA) modifique el tonus coronario del territorio isquémico. Nosotros estudiamos el efecto del BAA producido por Trimazosina (T) sobre el flujo coronario total y regional en el miocardio indemne e isquémico del perro. En ocho perros anestesiados con pentobarbital sódico se abrió el tórax y se perfundió la coronaria circunfleja con un cortocircuito desde el tronco braquiocefálico, en el cual se midió la presión de perfusión. La presión aórtica y la frecuencia cardíaca se mantuvieron constantes. Mediante estenosis parcial del cortocircuito se redujo la presión de perfusión de la circunfleja la que se mantuvo a 21 mmHg. El flujo coronario total y regional se midió con microesferas radiactivas en el miocardio normal e isquémico antes y durante el BAA con T (5 mg/kg). La isquemia produjo una inversión de la gradiente de flujo transmural con respecto al miocardio indemne, con una disminución de la razón de flujo subendocardio (ENDO)/sub epicardio (EPI). T disminuyó aun más el flujo en ENDO isquémico (de  $0.16 \pm 0.03$  a  $0.11 \pm 0.02$  ml/min/g,  $p < 0.005$ ) y lo aumentó en EPI isquémico (de  $0.28 \pm 0.05$  a  $0.35 \pm 0.06$  ml/min/g,  $p < 0.05$ ). Esto demuestra que el BAA produce una mayor disminución del tonus coronario en EPI del miocardio isquémico redistribuyendo el flujo desde ENDO hacia EPI. Esta redistribución puede deberse a una mayor densidad de receptores alfa en EPI o a una mayor reserva de tonus arteriolar en esta región debido a menor intensidad de la isquemia. (Proyectos B-1452-8324 y M-723-8355, Depto. Desarrollo Invest. Universidad de Chile).

SOBRE UN FACTOR DE LA DIETA QUE ALTERA EL CONSUMO DE ALCOHOL EN RATAS UChA y UChB. (On a diet factor which alter voluntary ethanol consumption in UChA and UChB rats). Jorge Mardones, Natividad Segovia-Riquelme, Rosa Alvarado, Sella Contreras. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En Diciembre del año pasado, coincidiendo con un cambio de la partida del alimento Fabalim (®) utilizado en ratas UChA y UChB, se observó un descenso importante del consumo de alcohol en las ratas de ambos linajes. Cuando se cambió este alimento por una nueva fórmula en que se reemplazó la harina de pescado por afrecho de soya, manteniendo la misma proporción de proteínas, grasas e hidratos de carbono, se observó una elevación del consumo de alcohol en las ratas de ambos linajes a valores más altos que los que se observaban antes cuando eran alimentadas con Fabalim, que contenía harina de pescado de otras procedencias.

La distribución del consumo de alcohol en las ratas de ambos linajes, bajo la nueva dieta que no contiene harina de pescado, es semejante a la que se observaba cuando la colonia era alimentada con dieta purificada.

Se conservó parte importante del alimento que causó el descenso del consumo y se ha iniciado un proceso de aislamiento de la sustancia responsable, del cual se dará cuenta.

EFFECTOS DEL ANTAGONISMO DE RECEPTORES HISTAMINERGICOS Y SEROTONINERGICOS SOBRE EL EDEMA INDUCIDO POR CARRAGENINA Y PROSTAGLANDINAS. (Effects of histamine and 5-HT antagonists on oedema induced by carrageenin and prostaglandins). Martín, N., Castillo, S., Santamaría, A. y Vergara, J., Depto. de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Cs. Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Las prostaglandinas (PGs) son agentes inflamatorios que pueden potenciar a mediadores primarios de la inflamación como bradicinina, lo que parcialmente ha sido demostrado (T.J.Williams, 1979).

Con el fin de estudiar una posible interacción con los mediadores histamina y serotonina (5-HT), se utilizó el edema subplantar de la rata inducido por carragenina al 2%. Previo a la injuria se administraron antagonistas de receptores: H<sub>1</sub> (cloroprofenpiridamina, 5 mg/kg) H<sub>2</sub> (cimetidina, 1 mg/kg) y de 5-HT (metisergida, 1 mg/kg). Se midieron las concentraciones de histamina y 5-HT de las extremidades a los 80 y 180 min. por espectrofluorimetría y se determinó tanto el incremento de volumen como la respuesta nociceptiva. El edema y la concentración de mediadores descendió a los 80 min en relación a los controles, mientras que la respuesta dolorosa no se modificó. Estas diferencias fueron más significativas a los 80 que los 180 min. La inyección conjunta de PGE<sub>2</sub> y carragenina subplantar produjo un incremento del edema y la recuperación parcial de los niveles de histamina y 5-HT deprimidos, pero la PGF<sub>2</sub> alfa redujo el volumen de las extremidades. A las tres horas ambas PGs tienden a llevar los valores al nivel de los controles, produciéndose una menor interacción con los mediadores primarios en esta fase del proceso inflamatorio.

Financiado por Proyecto 2.09.50 de la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción.

TRANSMISION COLINERGICA EN CONDUCTO DEFERENTE . (Cholinergic transmission in vas deferens).

Miranda, H., Bustos, E. y Paele, C. Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Estudios preliminares han demostrado que fármacos opioides tales como morfina y endorfinas son hiporeactivos en el conducto deferente de *Octodon degus*.

Usando la preparación "in vitro" de conducto deferente de *O. degus*, se probó el efecto de agonistas y antagonistas catecolaminérgicos y colinérgicos.

Los resultados obtenidos demuestran que acetilcolina induce una contracción dosis dependiente que es antagonizada competitivamente por atropina (pA<sub>2</sub> = 9,29) y potenciada significativamente por neostigmina. Por otra parte la contracción muscular provocada por estimulación eléctrica neurogénica fué parcialmente bloqueada por atropina (53.2%) y no provocaron efecto prazosin, haloperidol, propranolol y timolol.

La interpretación de estos resultados nos permite asumir que el conducto deferente de *Octodon degus* tiene un componente colinérgico en su neurotransmisión.

(Proyecto 67/82 DIUC y B.1677-8314 Departamento de Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile.)

ESTUDIOS PRELIMINARES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE DOS PREPARADOS COMERCIALES DE FENITOINA EN CANINO.

(Preliminary studies of relative bioavailability of two different brands of Fenitoin in dogs). Mora, L., Valenzuela, A. y Saavedra, I. Dpto. de Ciencias Clínicas Pecuarias, Fac. Ciencias Agrarias, Veterinarias y Forestales, y Unidad de Farmacocinética Clínica, Dpto. Bioquímica Fac. Medicina Div. Norte. Universidad de Chile. (Patrocinio: I. Saavedra)

Se estudió la biodisponibilidad relativa de dos preparados comerciales de Fenitoina Sódica: Fenitoina F.N. (Lab. Chile) y Fenitoina (Lab. Sanitas) ambos comprimidos de 100 mg. en cinco caninos clínicamente sanos, mestizos, de ambos sexos y cuyas edades estaban comprendidas entre 8 meses y 4 años. Cada can recibió una dosis única de 20 mg/kg de peso de la droga, siguiendo un esquema de administración cruzada después de un ayuno de 4 horas. La secuencia de administración fue de 15 días y en cada etapa se tomaron 14 muestras de sangre a los tiempos 0, 25-0, 5-0, 75-1-2-3-4-6-8-10-12-18-24 y 48 horas después de la ingestión. Las muestras se analizaron por Cromatografía líquido-gaseosa. El estudio de velocidad de disolución se hizo de acuerdo a la USP XX empleando la misma técnica analítica.

Cada producto fue evaluado en términos del nivel plasmático de Fenitoina a los tiempos señalados, analizándose además en forma estadística el área bajo la curva de concentración sanguínea vs. tiempo, el nivel plasmático máximo alcanzado y el tiempo en que se obtuvo esa concentración y la velocidad de absorción.

Se encontró una diferencia significativa en todos los parámetros estudiados para ambas formulaciones resultados que se repiten en los estudios "in vitro" de velocidad, disolución y biodisponibilidad.

MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL CONTROL DE LA TERAPIA CON FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL. (Laboratory methods for control of therapy with platelet antiaggregating drugs in patients with cerebrovascular diseases). Novoa, E., Derpich, J., Galdames, D., Hurtado, C. y Saavedra, I. Unidad de Farmacocinética Clínica, Facultad de Medicina, Div. Norte de la Universidad de Chile. (Patrocinio: I. Saavedra.)

La terapia con fármacos antiagregantes plaquetarios ha adquirido relevancia en los últimos años con resultados promisorios en patología cardio-vascular. Una revisión crítica de la literatura demuestra carencia de parámetros objetivos en la evaluación de esta terapia.

Los autores comunican resultados preliminares de la aplicación de las técnicas de determinación de agregados plaquetarios circulantes y de estudios de agregación plaquetaria usando ADP, colágeno y Adrenalina.

Cincuenta pacientes con patología vascular cerebral fueron sometidos al presente estudio, demostrándose sólo en el 10% de ellos hiperagregabilidad plaquetaria que cedió a las 24 horas de tratamiento con 500 mg/día de Aspirina. Estos pacientes no presentaron recidivas en el período de seguimiento de dos meses.

El método expuesto puede servir para seleccionar los pacientes cuyo etiopatogenia es de origen plaquetario y a la vez, objetivar la terapia.

(Financiamiento: Proyecto M-079-834-5. S.D.C.A.Y.C.I. Universidad de Chile.)

OXIDACION DE TESTOSTERONA POR MICROSOMAS DE HIGADO DE RATA. SEPARACION DE METABOLITOS POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA PRESION. (Oxidation of testosterone by rat liver microsomes. Metabolites separation by HPLC). Orellana, M., Mancilla, J., Gil, L. Depto. Med. Experimental Div. Cs. Méd. Sur, Dpto. Bioquímica Div. Cs. Méd. Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En nuestro laboratorio hemos desarrollado una técnica por HPLC, que permite separar testosterona (T) de sus metabolitos principales usando fase normal y una mezcla isocrática de solventes. Esta técnica la hemos utilizado para separar y cuantificar los productos de oxidación obtenidos al incubarse (T) con microsomas de hígado de rata. Los productos de la reacción se transfirieron a un cartridge SEP-PAK C-18 y se eluyeron con n-hexano, luego con una mezcla n-hexano-isopropanol y finalmente con isoopropanol. Los metabolitos de (T) eluyeron en la fracción hexano-isopropanol obteniéndose una muestra limpia a la cual se le han eliminado la mayor parte de los lípidos contaminantes que dificultan el ensayo.

Los metabolitos se cuantificaron por HPLC siguiendo la radioactividad y la absorbancia a 254 nm obteniéndose una muy buena resolución y separación en 25 min. Los metabolitos detectados fueron androstenediona (A) y los siguientes productos hidroxilados de (T): (2- $\alpha$ -OHT), (6- $\beta$ -OHT), (16- $\alpha$ -OHT) y (7- $\alpha$ -OHT). Los productos de oxidación más abundantes en microsomas de hígado de ratas hembras y machos fueron (A), (2- $\alpha$ -OHT) y (7- $\alpha$ -OHT). No se observó en ambos sexos diferencias cualitativas en la producción de metabolitos pero sí se detectaron diferencias cuantitativas. Se ha sugerido que la oxidación de (T) en diferentes posiciones es mediada por diferentes especies de cit.P-450. Esta técnica proporciona una alta sensibilidad para estudios metabólicos y podría detectar las especies de cit.P-450 que participan en la oxidación de (T).

Financiado: Proyecto N° B-535-835-5, S.D.C.D.C.Y., Universidad de Chile.

ESTUDIO COMPARATIVO DE ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS Y CENTRALES EN EL TEST DE LA FORMALINA. (Comparative study of antiinflammatory and central analgesic drugs in the formaline test). Paeile, C., Navarro, M.A. y Bustos, E. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Se estudió la actividad analgésica de diferentes analgésicos al dolor provocado (centrales y antiinflamatorios no esteroideos), utilizando el test de la formalina, que tiene la ventaja sobre otros tests algésiométricos el poseer un estímulo no cíclico continuo y de larga duración y permite libertad de movimientos a los animales en observación, todo lo cual lo acerca más a la situación clínica real. Los fármacos se inyectaron en dos modalidades 30 minutos antes del estímulo nociceptivo y 30 minutos después de éste.

Los fármacos utilizados fueron Morfina 10 y 20 mg/kg; Dipirona 250 y 500 mg/kg; Indoprofeno 200 y 400 mg/kg; Nefopam 10 y 20 mg/kg y Clonidina 0.25 y 0.5 y 1 mg/kg administrados vía intraperitoneal.

Los resultados muestran que a excepción de Nefopam y Dipirona en sus dosis menores, los demás fármacos ya mencionados presentaron actividad analgésica significativa. Esta actividad fue más efectiva cuando se administraron 30 minutos antes de la noxa. Los fármacos con efecto analgésico más intenso fueron Morfina, Clonidina e Indoprofeno.

De los fármacos utilizados, Dipirona y Nefopam fueron los únicos que no presentaron efecto de depresión sobre el comportamiento de los animales.

(Proyecto B.1677-8314. Departamento de Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

ANAFILAXIA: CARACTERISTICAS CLINICAS EN 48 CASOS. (Anaphylaxis: clinical characteristics in 48 cases). Ortiz, M. y Carreño, S. Depto. de Farmacología, Fac. de Medicina y Servicio de Urgencia, Hospital J.J. Aguirre, Universidad de Chile.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar una serie de pacientes (P) que presentaron un síndrome de manifestaciones alérgicas graves que requirieron hospitalización y que siguió a la administración de un fármaco (F) o ingestión de alimentos. Durante los años 1975-82 se hospitalizaron en el Servicio de Urgencia del Hospital J.J. Aguirre 48 P con el cuadro mencionado cuyas fichas clínicas fueron revisadas. Edad  $\bar{X}$  43,6 años, rango 15-83 ( $\sigma$  10). 42 casos (C) fueron producidos por F: Penicilinas 22 (52%, vía oral 11); Dipirona 6 (14%, oral 4); Hypaque® 3 (7,1%); Ac. acetilsalicílico 2 (4,8%, oral 2). Los síntomas (S) más frecuentes en cada sistema fueron: respiratorio, disnea y/o taquipnea 39 P (96%); dermatológico, eritema 32 P (76%); neurológico, compromiso de conciencia 30 P (71%), cardiovascular, shock 21 P (50%), digestivo, náuseas y/o vómitos 13 P (31%). Sólo en 16 C fue consignado claramente la latencia de los S que fue de 2-90 minutos. De 20 P en quienes se consiguió el dato, el antecedente de alergia al F estaba presente en 14. En 6 C el cuadro fue provocado por alimentos diversos y tuvo características similares a lo descrito. El tratamiento consistió en aporte de volumen (95% de los C por F), corticoides (95%), adrenalina (67%), clorprimeton® (57%) 2 P presentaron paro cardiorespiratorio recuperado sin secuelas. Estos datos coinciden con series extranjeras en cuanto a los antibióticos como causantes más frecuentes pero no con otros F aquí encontrados. Tanto la obtención del dato de alergia al F como el inmediato reconocimiento y terapia del cuadro son de vital importancia para el manejo de esta grave complicación del uso de F.

ESTUDIO DE LOS EFECTOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS DE MEPERIDINA, NEFOPAM E INDOPROFENO EN RATA. (Electroencephalographic effects of meperidine, nefopam and indoprofen in rats). Pelissier, T., Aránguiz, J. y Paeile, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Div. Ciencias Médicas Norte, U. de Chile.

Los fármacos analgésicos actúan ya sea ocupando receptores opiáceos o inhibiendo mediadores de la inflamación. Algunos de ellos podrían actuar por ambos mecanismos por lo que estudiamos la eventual interacción entre algunos analgésicos con sustancias conocidas como antagonistas de receptores opiáceos o prostaglandinas.

Para esto se analizó la modificación de la actividad bioeléctrica cortical producida por meperidina, nefopam e indoprofeno y su interacción con naloxona, indometacina y metilprednisolona, captada con dos electrodos implantados en la bóveda craneana e inscrita en un electroencefalógrafo Grass.

Se observó que: 1) la naloxona antagonizó sólo el efecto de meperidina y no el de nefopam e indoprofeno; 2) la indometacina impidió el cambio de la actividad bioeléctrica cortical que induce nefopam e indoprofeno y en algunos casos la presencia del efecto de meperidina; 3) la metilprednisolona impidió la alteración electroencefalográfica que inducen nefopam e indoprofeno, pero no así la producida por meperidina.

Podemos concluir que los receptores opiáceos no participan en el efecto electroencefalográfico de nefopam e indoprofeno a estas dosis, y que las prostaglandinas de algún modo intervienen en el efecto de nefopam e indoprofeno.

(Financiado por Proyecto B.1677-8314 Depto. Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

EFFECTOS DE AFLATOXINA B1 Y DE SELENIO SOBRE HIGADO DE POLLOS. (Effects of Aflatoxine B1 and Selenium on liver of chickens).

Paz de la Vega, Y., Campino, P. y Luengo, M. Departamentos de Ciencias Clínicas Pecuarias y Patología Veterinaria. Facultad de Ciencias Agrarias, Veterinarias y Forestales. Universidad de Chile.

El hígado es el órgano más frecuentemente afectado por la acción lesiva de la aflatoxina B1 (AF B1), agente que produce desde alteraciones leves hasta hepatocarcinomas, en relación a la edad, dosis y tiempo de exposición. Se ha señalado que la incidencia de estas alteraciones puede ser reducida por la incorporación en la dieta de ciertas sustancias, entre ellas el selenio (Se).

Se utilizaron 400 pollitos machos de un día de edad que fueron alimentados con raciones adicionales de AF B1 (0.8 ppm) y de Se en diversas concentraciones (0.10, 0.25, 0.50 y 1.0 ppm), por un período de 21 días.

Los exámenes histopatológicos realizados indican que los hígados de las aves que consumieron AF B1 en sus raciones presentaron un mayor número de patologías en comparación con los grupos que no recibieron la toxina.

El análisis de las observaciones no permite establecer claramente una interacción AF B1 - Se.

ANTAGONISMO IMIPRAMINA-ANGIOTENSINA II EN LA RESPUESTA DE LA DOPAMINA SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL. (Imipramine, angiotensin II antagonism on the dopamine-induced blood pressure changes). Quevedo, M., Aqueveque, J.M., y Pérez-Olea, J. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Hemos demostrado que la Dopamina en una escala de dosis de 50 a 400 µg/100 g tiene un efecto bifásico (depressor-presor) sobre la curva de presión registrada en ratas. El efecto presor es potenciado por la Angiotensina II (Hypertension 3 (Suppl. II) II: 138, 1981).

En ratas anestesiadas con uretano i.p. se estudió la influencia de la Imipramina, un inhibidor de la captación de Noradrenalina, y de la Angiotensina II, un polipéptido que potencia la respuesta presora del sistema adrenérgico, sobre los cambios de presión causados por Dopamina. Al administrar la Dopamina en una escala de dosis más bajas (3.12 a 25.00 µg/100 g) la Angiotensina II perdió su efecto de potenciación. La Imipramina (40 mg/kg i.p.) que al ser administrada como único fármaco produjo un claro efecto hipotensor, restituyó el efecto bifásico depressor-presor de la Dopamina que sólo había sido observado con dosis altas de esta amina. La asociación Angiotensina II- Dopamina en ratas pretratadas con Imipramina eliminó invariablemente la respuesta presora y magnificó el descenso de la presión arterial. Se concluye que la Angiotensina II anula el efecto potenciador de la Imipramina sobre la presión arterial provocada por Dopamina.

ACCION CENTRAL DE FENTANIL EN EL CONTROL DEL TONO CARDIOVASCULAR (Central action of fentanyl and the control of the cardiovascular tone). Pérez, R., Astudillo, P. y Ceriche, E. Depto. Med. Vet. Fac. CC. Agrop. y Forestales. U. de Concepción, Chillán (patrocinado por J. Pablo Huidobro-Toro).

Estudios anteriores en nuestro laboratorio demostraron que en perros no anestesiados fentanyl (F) produce bradicardia asociada a hipotensión. En esta investigación quisimos establecer si la acción de F es mediada por receptores opioides centrales y/o periféricos. Para distinguir estas posibilidades estudiamos F frente a 2 antagonistas: 0.1 mg/kg Naloxona HCl (Nx) y su derivado cuaternario, N-metil bromuro de Nx (mNx), droga con selectividad periférica. Se canuló arteria y vena femoral en perros adultos bajo anestesia local, sujetos a una mesa quirúrgica, sin otra medicación. Se registró presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC). En estas condiciones experimentales, la PA y FC están moderadamente aumentados respecto a valores normales, sin stress. F (0.01-0.08 mg/kg) e.v. produce bradicardia dosis dependiente antagonizada y revertida por Nx, pero no por mNx. El efecto máximo de 0.06 mg/kg F (-72 lat/min) se alcanzó en 2 min y duró más de 30 min. En estos perros, Nx aumenta FC por 10 min (+21 lat/min,  $P < 0.05$  vs suero fisiol.), efecto que no se evidenció con mNx. F (0.01-0.06 mg/kg) disminuye PA 10-15 min post administración, efecto que se mantiene a lo menos hasta 30 min; esta hipotensión es revertida por Nx pero no por mNx. La inyección de Nx sola no modificó PA. Estos resultados sugieren que la acción cardiovascular de F es mediada por receptores opioides principalmente de origen central. Se postula que la taquicardia por Nx se debe al antagonismo de actividad opiopeptídica endógena en el SNC, moduladora de la funcionalidad cardiovascular en condiciones de stress.

INFLUENCIA DEL CENTAURIUM CACHANLAHUEN (Mol.) ROBINSON EN PRESION ARTERIAL DE PERROS Y RATAS (Influence of Centaurium cachanlahuen (Mol.) Robinson on blood pressure from dogs and rats). Quijada, L., Torres, P., Wilkomsrky, T., Valenzuela, L. y Montes, M. Depto. Cs. Fisiológicas y Depto. de Farmacia, Fac. de Cs. Biológicas y Rec. Naturales, Universidad de Concepción.

El cachenlahuen o "Canchanlagua" es una planta muy empleada en la medicina popular para "purificar la sangre" y bajar la presión arterial. El presente estudio pretende verificar su efecto en la presión arterial de perros y ratas.

A perros normotensos anestesiados se les administró en forma aguda V.E.V. macerado de cachenlahuen al 5% y 10%, en dosis de 5 a 40 mg x kg-p. A otro grupo de perros se le administró por flevoclisis 150 ml. del mismo macerado (375 mg x kg-p).

A ratas normales se les dió a beber, como única fuente directa de agua, macerado de cachenlahuen al 2,5% x 7 15 y 30 días. A otro grupo de ratas hechas hipertensas por el método de Goldblatt-un riñón-una pinza (al cabo de 4 semanas) se les administró, también como bebida, este macerado por 7 días. La presión arterial (PA) se midió directa e indirectamente bajo anestesia etérea ligera.

La administración aguda E.V. de cachenlahuen al 5% a perros normotensos (6) disminuyó ligeramente la presión arterial media (P.A.M.). Cuando se administró este macerado en flevoclisis a 10 perros, la P.A.M. disminuyó significativamente en 3 animales, y en 7 no se modificó, aun en controles posteriores después de 24 hrs. de la infusión del macerado.

En ratas normales el tratamiento oral de cachenlahuen no modificó la P.A.M. En cambio en las ratas hipertensas, la P.A.M. disminuyó.

El macerado de cachenlahuen no modifica significativamente la P.A.M. de perros y ratas normotensos, pero disminuye la P.A.M. de ratas hipertensas por el método de Goldblatt-un riñón-una pinza después de 7 días de tratamiento. Proyecto N° 20.74.01 DIC. Univ. Concepción.

INFLUENCIA DE LA DIETA EN LAS ALCOHOLEMIAS Y ACETALDEHIDEMIAS EN RATAS UChA y UChB. (Influence of the diet on blood alcohol and acetaldehyde levels in UChA and UChB rats). María Elena Quintanilla, Lutske Tampier y Jorge Marónes. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Como se muestra en otro trabajo presentado en esta misma reunión, la administración de una partida nueva (Dieta A) de la dieta común de la colonia de ratas (Fabalin®) produjo un descenso importante en el consumo voluntario de alcohol en ratas de nuestros linajes UChA y UChB.

Con el objeto de conocer si este descenso estaba ligado a una alteración en el metabolismo del alcohol, se determinó en animales sometidos a esta dieta el contenido de alcohol y acetaldehído en la sangre a los 15 y 30 minutos después de la administración de una dosis de etanol (60 mmoles/kg i.p.). Cuando se cambió la dieta por una que en vez de harina de pescado contenía afrecho de soja (Dieta B), manteniendo la proporción de proteínas, grasas e hidratos de carbono, bajo la cual el consumo voluntario de etanol fue mayor que con la dieta A, se repitieron estos exámenes en las mismas ratas.

La comparación de estos resultados mostró que los animales alimentados con la dieta A presentaron una acetaldemidemia significativamente mayor que con la dieta B, mientras que las alcoholemias fueron semejantes.

Estos resultados inclinan a pensar que el factor de la dieta determinante del menor consumo de alcohol actuó inhibiendo la oxidación del acetaldehído.

(Proyecto B.1528-8323 Departamento de Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

EFFECTOS DE HEMICOLINIUM-3 (Hc-3) EN GANGLIO SIMPATICO (The effects of hemicholinium-3 on Sympathetic Ganglion) Roa, J. y Montoya, G. Depto. de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Se ha demostrado que Hc-3 bloquea la captación de colina en la fibra colinérgica. La presente investigación tiene como objetivo estudiar el efecto de Hc-3 en la sinapsis ganglionar sometida a diferentes frecuencias de estimulación.

Como modelo experimental se usó el VIII ganglio simpático, in vitro, de Caudiverbera caudiverbera, utilizando técnicas electrofisiológicas de registro extracelular del Potencial de Acción Compuesto (PAC) cuya amplitud es dependiente de la liberación del neurotransmisor.

En presencia de Hc-3 se observa una facilitación de la transmisión ganglionar de manera dosis dependiente que se manifiesta por respuestas repetitivas estimulando la preparación a frecuencias de 0.1 Hz/30 minutos. Este efecto resulta potenciado en presencia de 3,4 DAP (0.03 mM). Las respuestas repetitivas producidas por Hc-3 pueden ser antagonizadas con colina (0.1 mM) y con CaCl<sub>2</sub> (5.4 mM). La estimulación repetitiva de 50 Hz/40 seg. en presencia de Hc-3 o de 3,4 DAP produce potenciación tetánica, pero no ocurre en presencia de ambas drogas. La depresión durante el tétano en presencia de Hc-3 es menor que el control. La recuperación del PAC posttetánico es mucho más lenta en presencia de Hc-3 que en presencia de 3,4 DAP.

De los resultados obtenidos se puede concluir que Hc-3 produce una facilitación de la transmisión de manera dosis dependiente, una potenciación tetánica y una disminución de la potenciación posttetánica en ganglio simpático.

Financiado por Proyecto 20.33.08 de la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción.

DROGAS INHIBIDORAS DE CALMODULINA: ESTUDIO DE ACTIVIDAD DE SUPERFICIE E INTERACCIÓN CON LÍPIDOS Y CON MEMBRANAS DE ERITROCITOS. (Calmodulin inhibitory drugs: surface activity, and interaction with lipids and erythrocyte membranes). Riquelme, C., Lackington, I. y Orrego, F. Depto. de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se ha estudiado la actividad de clorpromazina, flufenazina, W-7, pimozida, fluspirilene y penfluridol con respecto a: 1. Su actividad en la interfase aire-agua cuando se agregan a la subfase acuosa (Tris HCl, 50 mM pH 7.4). Todas las drogas estudiadas entran a la interfase siguiendo una función hiperbólica respecto a la concentración. Esta función se define por un valor de  $\Delta T$  max. y por un  $k_{0.5}$ .

2. Su interacción con una monocapa de lípidos totales de membrana de G.R., mantenida a una presión fisiológica de 32 mN/m. Sólo son capaces de interactuar con la monocapa las fenotiazinas y W-7, pero no las otras drogas ni quinina.

3. Su capacidad para proteger a G.R. de la lisis hipoosmótica.

Se presentará la correlación de estas acciones con la capacidad de las drogas para inhibir CaM, enzimas de membrana y conductancia de K activada por calcio también en G.R.

EFFECTO DE ENDORFINAS Y OPIOIDES EN CONDUCTO DEFERENTE DE OCTODON DEGUS. (Effect of endorphine and opioids on vas deferents of Octodon degus). Saavedra, H., Miranda, H., Bustos, E. y Paeile, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y \*Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La resistencia natural presentada por el Octodon degus a algunos efectos de morfina nos indujo a estudiar el efecto de diferentes endorfinas, morfina y otros opioides como meperidina y metadona, en el conducto deferente de este caviomorfo.

Se utilizó la preparación "in vitro" de conducto deferente descrita por Miranda et al. Las endorfinas utilizadas fueron leucinaenkefalina y  $\beta$ -endorfina y los fármacos morfina, meperidina y metadona.

La administración de morfina, leu-enkefalina y  $\beta$ -endorfina no modificó significativamente la contracción de conducto inducida por estímulo eléctrico, en cambio meperidina y metadona inhibieron la respuesta a este estímulo. Se estudió el efecto de naloxona frente a esta respuesta.

Se discuten los resultados obtenidos en relación a la posibilidad de receptores opioides de diferente sensibilidad en este roedor.

(Proyecto B.1677-8314. Departamento de Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

INTERACCION ENTRE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: EFECTO DEL CLONAZEPAN SOBRE FENITOINA EN UN PACIENTE EPILEPTICO. "Interaction among epileptic drugs: Clonazepam and Phenytoin in an epileptic patient". Saavedra, I., Aguilera, L., Faure, E., Galdames, D., Valenzuela, A. Unidad de Farmacocinética Clínica, Fac. de Medicina, División Ciencias Médicas Norte, Universidad de Chile.

El uso del monitoreo de niveles plasmáticos de fármacos antiepilepticos adquiere gran relevancia cuando se requiere de la polifarmacia en el tratamiento de las Epilepsias. Es así como, a través de su empleo, los autores presentan la interacción descubierta en un paciente de 20 años, portador de Retardo Mental y crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas desde el inicio, secuelas de Espasmos infantiles de etiología no precisadas.

La adición 1,5 mg/día de Clonazepam al tratamiento de 300 mg/día de Fenitofina disminuyó sustancialmente los niveles plasmáticos de este fármaco a pesar del aumento de su dosis a 375 mg/día (de 24,8 a 16,0 ug/ml).

El retiro paulatino de Clonazepam hasta su eliminación, sin variación de la posología de Fenitofina, produjo un aumento significativo de la concentración plasmática de Fenitofina hasta 42,4 ug/ml, presentándose signos claros de intoxicación.

La revisión de la literatura con respecto a este tipo de interacciones da a conocer resultados contradictorios; ya que algunos autores señalan carencia de interacciones y otros apuntan ya sea aumentos o disminución de los niveles séricos de Fenitofina. Tales resultados contradictorios se explicarían por un efecto bidireccional de estas drogas sobre el metabolismo hepático microsomal.

(Financiamiento: Proyecto B-1445-843-5, S.D.C.A.Y.C.I., Universidad de Chile).

USO CLINICO DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE LIDOCAINA. EXPERIENCIA PRELIMINAR. (Clinical use of lidocaine plasma levels. Preliminary experience). Saavedra, I., Ortiz, M., Pavani, M. Sección Cardiología, Hospital J.J. Aguirre y Deptos. Farmacología y Bioquímica, Fac. Medicina, Universidad de Chile.

Los niveles plasmáticos (NP) de lidocaína (L) son ampliamente utilizados en el extranjero pero no hay experiencia nacional publicada. En este trabajo presentamos los NP encontrados en 21 pacientes (P) (d16) hospitalizados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Hospital J.J. Aguirre, quienes recibieron dosis comúnmente utilizadas en nuestra población de P. El diagnóstico y la arritmia (A) más frecuentes fueron infarto miocárdico (11 P) y extrasístola ventricular (12 P) siendo la indicación de L terapéutica y/o profiláctica. En 20 P (edad  $\bar{X}$  63,7 años, rango 24-87) se efectuaron 38 determinaciones de NP de L por cromatografía en fase líquida gaseosa las cuales fueron obtenidos no antes de 10 horas (h) de comenzada la administración y ningún P presentaba en ese momento A ni tampoco síntomas adversos. La dosis recibida fue de  $1,8 \pm 0,9$  mg/min ( $\bar{X} \pm DS$ ) siendo el NP obtenido  $3,9 \pm 2,1$  ug/ml con un tiempo de administración de  $55,1 \pm 37,1$  h. Peso corporal estimado  $\bar{X}$  63 kg (rango 50-78). Los NP (n=17) de 8 P con insuficiencia cardíaca (IC) que recibieron L por 24 h o más fueron mayores ( $4,6 \pm 1,8$  ug/ml) que los NP (n=11) de 8 P sin IC ( $3,6 \pm 2,5$ ) que recibieron el fármaco en dosis similares, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. El P restante (359 años) fue el único de esta serie que presentó síntomas definidos de intoxicación (compromiso de conciencia) siendo el NP encontrado de  $10,9$  ug/ml (dosis recibida dentro de rango ya mencionado) al cabo de 9 días de tratamiento. Estos hallazgos son concordantes con datos extranjeros en cuanto a los valores de NP terapéuticos y tóxicos aquí encontrados. El empleo de los NP de L constituye una ayuda importante para un mejor uso de este fármaco.

ALGUNOS EFECTOS DEL ETANOL EN EL OCTODON DEGUS. (Some effects of ethanol on Octodon Degus). Lutske Tampier y Jimena Figueroa. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, U. de Chile.

En el Octodon Degus, un camivorfo chileno que presenta una resistencia natural a los efectos de la morfina, se estudiaron los siguientes efectos del etanol: a) relación dosis-efecto (40 a 70 mmole/kg i.p.) en la duración de la narcosis; b) influencia del pretratamiento con aminotriazole (inhibidor de la catalasa) y de la naloxona (bloqueador de receptores opioides) sobre el tiempo de narcosis; c) desarrollo de tolerancia, revelado en esta prueba, ocasionado por consumo forzado de etanol 10% durante 14-35 días; d) evolución del nivel sanguíneo de etanol y acetaldehído después de administrar etanol (60 mmole/kg i.p.).

Los resultados mostraron que la duración de la narcosis es dependiente de la dosis entre 40 y 60 mmole/kg i.p.; que el aminotriazole (1 g/kg i.p. 1 hora antes) no modificó el tiempo de narcosis, y que la naloxona (4 mg/kg i.p. 30 minutos antes) la acortó significativamente. Por otra parte se observó que el consumo forzado de etanol produjo aumento de la tolerancia en esta prueba. Se mostró que en estos animales la alcoholemia disminuye linealmente con el tiempo con una velocidad media de 40 mg/dl por hora. La acetaldehidemia fue alta a los 15 minutos (521 ug/dl) y descendió en tal forma que a los 120 minutos no se detectó.

(Proyecto B.1528-8323 Departamento de Desarrollo de la Universidad de Chile).

EFECTO DEL FLAVONOIDE SILIMARINA EN EL METABOLISMO DE ALCOHOL Y EN LOS NIVELES DE GLUTATON HEPATICOS Y PULMONARES EN RATAS (Effect of the flavonoid silimarina on the metabolism of ethanol and on the levels of glutathione and pulmonary glutathione in rats). Valenzuela A\*, Aspillaga M\*, Vial S\*, Videla L.A\*. Laboratorio de Bioquímica. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. \*Unidad de Bioquímica. División Ciencias Médicas Occ. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La disminución del Glutatión Reducido (GSH) producida por muchos xenobióticos, entre ellos el etanol, ha sido asociada con un aumento de la lipoperoxidación hepática en ratas. Trabajos anteriores del grupo demostraron que la administración de silimarina (Flavonoide extraído del cardo mariano) (200 mg/kg) inhibe la disminución del GSH hepático y el aumento de la lipoperoxidación hepática inducida por una intoxicación aguda con etanol en ratas (5 gr/kg). En este trabajo se demuestra que silimarina disminuye la metabolización de etanol en una relación que es dependiente de la dosis de flavonoide administrada. Silimarina, además, produce un aumento sostenido de la concentración hepática de GSH que es máxima a los 9 días de aplicación del flavonoide (200 mg/kg). En el pulmón no hay respuesta significativa en las dosis, lo cual indica una selectividad en el efecto del flavonoide. Silimarina no produce cambios en las relaciones DNA/proteínas y peso órgano/peso animal, aunque disminuye el aumento de peso de los animales en los días inmediatamente posteriores a su administración. Se discute el mecanismo de acción del flavonoide y su relación con los efectos terapéuticos descritos para sus formas farmacéuticas (Legalon y Hepatron)

Proyecto financiado por el Departamento de Desarrollo de la Investigación. Universidad de Chile. # B-1162-833-3

DIABETES AUMENTA ACTIVIDAD DE ENZIMAS DE CONJUGACION. (Diabetes increases glucuronidation of drugs). Vega, P., del Villar, E. y Sánchez, E.

Departamentos de Bioquímica y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La alteración del metabolismo de carbohidratos que caracteriza a la diabetes mellitus podría dar lugar a una capacidad deficiente del hígado para conjugar drogas, compuestos endógenos y xenobióticos con ácido UDP-glucurónico, un derivado activado de la glucosa. Como esta posibilidad no ha sido explorada, hemos estudiado la actividad de la UDP-glucuroniltransferasa frente a sustratos como morfina, estrona y p-nitrofenol en microsomas hepáticos de ratas diabéticas y controles.

La condición de diabetes se obtuvo 10 días después de una inyección sublingual de aloxano (50 mg/kg). Animales con glicemia igual o superior a 300 mg/100 ml fueron sacrificados y se prepararon microsomas de hígados perfundidos.

Un descenso del peso corporal, del peso del hígado/100 g rata y proteína microsomal/g hígado se observó en las ratas diabéticas. Estudios cinéticos con microsomas de ratas diabéticas, mostraron un aumento de la conjugación de morfina, estrona y p-nitrofenol en comparación con los controles. Estos efectos se expresaron en aumento de la  $V_{max}$  sin variación de la  $K_m$  de estas reacciones.

Se discuten estos cambios observados en relación a la concentración de UDPGA presente en el medio, posible alteración de los fosfolípidos microsomales o activación de la UDPGT.

Financiado por Proyecto B-1526-832-4

C.D.C.A.C.I. Universidad de Chile.

EFFECTO ELECTROENCEFALOGRAFICO DE ALGUNOS ANALGESICOS CENTRALES Y ANTIINFLAMATORIOS EN OCTODON DEGUS Y RATA. (Electroencephalographic effects of some central and antiinflammatory analgesics in Octodon degus and rat). Witto, R., Paeile, C. y Pellissier, T. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Norte, Universidad de Chile.

El Octodon degus, caviomorfo chileno presenta resistencia natural a los efectos electroencefalográficos, analgésicos y de inhibición del peristaltismo intestinal de morfina; por esto nos pareció interesante estudiar cual era su respuesta frente a otros analgésicos centrales y también algunos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, comparándola con los efectos obtenidos en la rata.

Para esto se estudió la modificación de la actividad bioeléctrica cortical, captada con dos electrodos implantados en la bóveda craneana e inscrita en un electroencefalógrafo Grass.

Se observó que: 1) Metadona prácticamente no modificó el EEG del O. degus, en cambio produjo cambios significativos en la rata. 2) Meperidina y nefopam indujeron intensos cambios en la actividad bioeléctrica cortical en ambas especies en relación dosis-efecto. 3) Indoprofeno alteró ligeramente el EEG del O. degus sólo en la dosis más alta estudiada; en cambio en rata se modificó significativamente con las 3 dosis estudiadas. 4) Diclorofenaco produjo una acción muy intensa en el O. degus, causando la muerte del animal con la dosis más alta, la que alteró sólo ligeramente el EEG de la rata.

Se puede concluir que el O. degus presenta resistencia natural a metadona e indoprofeno la que podría deberse a una configuración de receptor distinto al de la rata.

(Proyecto B.1677-8314 Depto. Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

EFFECTO DE LA VAGOTOMIA CRONICA EN EL INOTROPISMO DEL MIOCARDIO VENTRICULAR. (Effect of chronic vagotomy on the inotropism of ventricular myocardium).

Vergara, V. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En el músculo papilar aislado de gato la atropina potencia el efecto inótropo positivo producido por estimulación con alto voltaje y de 4-aminopiridina. Estudiamos el efecto de la vagotomía cervical crónica en el inotropismo inducido por alto voltaje, tiramina y acetilcolina.

En músculos papilares de gato eléctricamente estimulados con pulsos cuadrados de 3 msec de duración y voltaje ligeramente supraumbrales, la vagotomía bilateral practicada 7 días antes del experimento reduce significativamente la tensión desarrollada (PTD) durante el alto voltaje y 4-AP, cuando se los compara con músculos papilares obtenidos de animales controles o con comparación simulada ( $2P < 0,001$  y  $2P < 0,05$ ). La tiramina (0,3  $\mu$ g/ml) produce un leve aumento de la PTD ( $6,29 \pm 2,52\%$ ) que es significativamente inferior al PTD desarrollado por tiramina en preparaciones de músculo papilar de gatos no vagotomizados ( $29,59 \pm 7,9\%$ )  $2P < 0,02$ . Por otra parte la acetilcolina 100 g/ml en presencia de neostigmina 50  $\mu$ g/ml, produce un aumento significativo de la PTD, tanto en el músculo papilar de gatos vagotomizados ( $14,59 \pm 1,83$ ) como en las preparaciones de gatos no vagotomizados ( $14,15 \pm 4,46$ ),  $2P < 0,001$  y  $2P < 0,02$  respectivamente.

Los resultados sugieren un rol modulador de las fibras vagales en el efecto inótropo positivo mediado por liberación de noradrenalina, pero la sección de fibras simpáticas no puede excluirse. (Proyecto M.1642-8314 Depto. Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

INTERACCION DE LA NOMIFENSINA EN EL EFECTO DEL ETANOL EN RATONES. INFLUENCIA DEL 5-HIDROXITRIPTOFANO. (Interaction of nomifensine on the effect of ethanol in mice. Influence of 5-hydroxytryptophane). R. Yojay y C. Muñoz. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La nomifensina (NOM), antidepresivo tetrahydroisoquinolínico que inhibe preferentemente la captación neuronal de catecolaminas y prácticamente nada la de serotonina (5HT), disminuye el efecto depresor del etanol. En el presente trabajo se estudia la influencia del 5-hidroxitriptofano (5-OHT), precursor de la formación de 5HT, en la interacción de NOM (2,5 mg/kg i.p.) con etanol (3,15 g/kg i.p.) utilizando la medición del tiempo de narcosis en ratones Swiss As/W. Se emplearon tanto animales normales como sometidos a pretratamiento con p-clorofenilalanina (PCPA, 316 mg/kg i.p.) que inhibe la síntesis de 5HT, o con alfa-metil-p-tirosina (AMPT, 250 mg/kg i.p.) que impide la formación de catecolaminas.

El 5-OHT aumentó el tiempo de narcosis por etanol y redujo parcialmente el efecto de la NOM. En los animales pretratados con PCPA, el 5-OHT redujo tanto el efecto de este fármaco como el de NOM. En cambio, en los grupos tratados con AMPT, en los que se disminuyó considerablemente el efecto de NOM, el 5-OHT no produjo efectos significativos. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de que la 5HT aumenta el efecto del etanol, mientras las catecolaminas, y especialmente la noradrenalina, lo reducen, y refuerzan la idea que el efecto de NOM se debería a incremento de la concentración de catecolaminas en contacto con los receptores en las sinapsis centrales.

(Proyecto B.1643-8313, Departamento de Desarrollo de la Investigación, Universidad de Chile).

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE 4-AMINOQUINOLEINA, QUINIDINA Y LIDOCAINA SOBRE LOS POTENCIALES DE MEMBRANA DE FIBRAS AURICULARES DE RANA. (Comparative effects of 4-aminoquinoline, quinidine and lidocaine on transmembrane potentials of frog atrial muscle). Zacharias, J. y Guerrero, S. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

4-Aminoquinoleína (4-AQ) es una sustancia de estructura análoga a 4-aminopiridina que bloquea  $E_{Na}$  y  $E_K$  en la membrana axonal. 4-AQ causa bradicardia, disminuye la velocidad de despolarización espontánea (fase 4) y prolonga el potencial de acción del sinus venosus en el anfibio. Se estudiaron los efectos de 4-AQ mediante registro intracelular y se compararon con los de quinidina y lidocaína, con el objeto de caracterizar mejor las propiedades cardíacas de esta sustancia. Se utilizaron preparaciones "in vitro" de aurícula izquierda del batracio *C. caudiverbera* estimuladas eléctricamente a 0,2 Hz y los resultados se obtuvieron del análisis de 140 registros intracelulares.

Los efectos electrofisiológicos de 4-AQ (250-500  $\mu$ M) fueron: disminución de la amplitud del potencial de membrana, del "overshoot", de la velocidad máxima de ascenso de la fase 0 ( $V_{max}$ ) y de la velocidad de repolarización, prolongando el potencial de acción. Quinidina (54  $\mu$ M) disminuyó  $V_{max}$  y la amplitud de los potenciales de membrana y prolongó la duración del potencial por retardo de la repolarización en su fase final. Lidocaína (17  $\mu$ M) produjo un descenso leve ( $p < 0,02$ ) de la amplitud asociado a disminución de  $V_{max}$ , sin afectar el "overshoot" así como también acortamiento del potencial de acción.

La comparación de estos resultados mostró que 4-AQ y quinidina comparten la mayoría de estos efectos, sugiriendo que esta sustancia ejerce acciones de carácter quinidínico y eventualmente efectos antifibrilatorios.

(Proyecto B.1355-8334, Universidad de Chile).

CINETICA COMPARATIVA DE LA AMPICILINA EN MAMIFEROS Y AVES (Comparative kinetic of ampicillin in mammals and avian species).

Zurich, L., Calderón, M.T. y Yaikin, H. Farmacología, Depto. Ciencias Clínicas Pecuarias, Facultad de Ciencias Agrarias, Veterinarias y Forestales, U. de Chile.

Se estudiaron los parámetros farmacocinéticos de Ampicilina (A) postadministración i.v. de 10 y 20 mg/kg en equinos y 50 y 100 mg/kg en gallinas.

Las determinaciones de A se realizaron muestras seriadas mediante método microbiológico utilizando cepas de *Bacillus subtilis* (ATCC 6533).

Las curvas de niveles sanguíneos de A en ambas especies permitieron adoptar un modelo cinético de 2 compartimentos con volúmenes de distribución mayores en el compartimento periférico, notablemente superior en aves (186% versus 47% en equinos) y reflejado por los valores de las constantes de distribución  $k_{12}$  y  $k_{21}$ ; la cinética de distribución Alfa, fue 76% superior en aves. La fase de disposición Beta y la velocidad de eliminación  $k_{10}$ , presentaron una tendencia similar en ambas especies, pero los valores del clearance fueron casi el doble en aves respecto a equinos. El volumen de área en aves excede en 14 veces el fluido corporal y 7 veces el volumen de steady state.

La rapidez de distribución de ampicilina en tejidos periféricos en ambas especies y la elevada cinética de los procesos en aves se discuten en relación a eventuales diferencias metabólicas y a características fisicoquímicas del antibiótico.