

**SOCIEDAD DE FARMACOLOGIA DE CHILE
VII REUNION ANUAL**

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION,
CONCEPCION**

24 al 26 de octubre de 1985

RESUMENES DE SIMPOSIOS Y COMUNICACIONES

**SOCIEDAD DE FARMACOLOGIA DE CHILE
VII ANNUAL MEETING**

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION,
CONCEPCION**

October 24th-26th, 1985

ABSTRACTS OF SYMPOSIA AND COMMUNICATIONS

SIMPOSIO: ENSEÑANZA DE LA FARMACOLOGIA

ENSEÑANZA DE PREGRADO DE FARMACOLOGIA EN VALDIVIA (Teaching Pharmacology to undergraduate students at Valdivia). Ahumada, F. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.

La enseñanza de pregrado de Farmacología a estudiantes de Medicina y Medicina Veterinaria da origen a desafíos referentes a las diversas características que debe cumplir la entrega de conocimientos y la medición del producto de su aprendizaje así como su persistencia.

Se efectúa un análisis referente a la ubicación de la asignatura Farmacología en el plan de estudio de las carreras, orientación de los cursos y objetivos educacionales, acciones tendientes a su logro y evaluación de éstos.

Se plantean diversas características del proceso de enseñanza aprendizaje de la Farmacología relacionadas con la persistencia del conocimiento aprehendido y se discuten las ventajas de que las clases expositivas y actividades demostrativas cuenten con una participación activa de los estudiantes así como la conveniencia de los seminarios y coloquios con un manejo conceptual de temáticas.

EXPERIENCIA CON EL EMPLEO DE VIDEO Y PROGRAMAS DE COMPUTACION EN LA ENSEÑANZA DE FARMACOLOGIA A ALUMNOS DE MEDICINA. (Use of video and computer programs in the teaching of Pharmacology to medical students.)

Medina, M. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Se presenta la experiencia obtenida con la producción de videos de experimentos clásicos de la Farmacología y su utilización para apoyar el proceso de enseñanza-aprendizaje de alumnos del tercer año de Medicina.

Asimismo se relata la experiencia adquirida con el empleo del programa de simulación de farmacocinética, MACDOPEX, diseñado en la Universidad de McMaster, que fue traducido y adaptado para usarlo en los sistemas VAX 11/780 y DEC-1091 de la Universidad de Concepción. En forma similar se describe la producción de programas de computación de apoyo a la enseñanza ("CA1"), escritos en lenguaje Gnosis, que se han empleado como refuerzo del aprendizaje de algunas Unidades de la asignatura de Farmacología para Medicina.

Se analizan los beneficios que tiene usar estas tecnologías en la enseñanza de cursos con elevado número de alumnos

LA FORMACION DE GRADUADOS EN FARMACOLOGIA EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE. (The Graduate Student's Program in Pharmacology of the Faculty of Medicine, University of Chile). Penna, M. Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

Se analizará los objetivos y requisitos de ingreso, la estructura y organización y la experiencia de tres años en el Programa de Magister en Ciencias Biológicas con mencción en Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

OBJETIVOS DEL PROCESO DE ENSEÑANZA-APRENDIZAJE EN FARMACOLOGIA (Objectives of the Teaching-Learning process in Pharmacology) Schiappacasse, E.

Oficina de Educación Médica. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción (Patrocinio: M. Medina)

OBJETIVOS TERMINALES DE LA CARRERA DE MEDICINA (Universidad de Concepción)

Formación de un médico general capacitado para: solucionar los problemas médicos de patología prevalente; las urgencias médico-quirúrgicas no derivables; detección oportuna de patología no prevalente. Dominio y manejo del método científico y de la técnica de solución de problemas. Adquirir actitud de autoestudio, de educación continua, de servicio, capacidad empática y relación personal.

QUE ESPERA LA FACULTAD DE MEDICINA DEL PROCESO DE ENSEÑANZA-APRENDIZAJE EN FARMACOLOGIA?

Dominio del método científico y de Técnica de solución de problemas en Farmacología; adquisición de actitud de autoestudio y educación continua en Farmacología, en el Pre y Post-grado. Lograr Capacitación básica en aspectos generales de la Farmacología. Lograr dominio en el manejo de drogas en patología prevalente, y o importante y o urgente.

SIMPOSIO: TOLERANCIA

CONCEPTOS GENERALES DE TOLERANCIA A FARMACOS (General concepts on drug tolerance.)
J. Mardones. Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Con el objeto de encausar el Simposio sobre Tolerancia a Fármacos, se discuten los conceptos de Taquifilaxis, Tolerancia Aguda y Crónica, así como los de Tolerancia Metabólica, Tisular y Funcional.

INFLUENCIA GENETICA SOBRE EL DESARROLLO DE TOLERANCIA AGUDA Y CRONICA AL ETANOL, EN LA RATA (Genetic influence on the development of acute and chronic tolerance to ethanol, in the rat). L. Tampier Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

De detallaran y discutirán experimentos que muestran que las ratas UChA (genéticamente bajo consumidor de alcohol) desarrollan tolerancia aguda y crónica a los efectos narcóticos del etanol, mientras que las ratas UChB (genéticamente alto consumidor de etanol) no desarrollan estas formas de tolerancia. Esta diferencia no aparece ligada al consumo voluntario de etanol.

La tolerancia desarrollada en ratas UChA parece ser en parte metabólica y en parte funcional y en su desarrollo parece ser necesario el funcionamiento normal de neuronas serotoninérgicas.

Otros hechos experimentales hacen pensar que la tolerancia crónica está ligada a cambios de la actividad de la aldehído deshidrogenasa cerebral, pues esta es mayor en los animales tolerantes que en los testigos no tratados del mismo linaje.

TOLERANCIA AGUDA A OPIOIDES, ESTUDIOS EN EL PLEXO MIENTERICO. (Acute opioid tolerance, studies on the myenteric plexus). Huidobro-Toro, J.P. Laboratorio de Farmacología, P. Universidad Católica de Chile.

La tolerancia opioide se refiere a la necesidad de aumentar la dosis de droga seguido al uso crónico de un narcótico. La dependencia es una constatación de signos que se manifiestan al retirarle la droga a un sujeto que ha consumido opioides en forma crónica. Durante años se pensó que estos fenómenos son sólo de origen central y que se desarrollan sólo en el hombre. En los últimos años se ha podido demostrar que prácticamente todas las neuronas que procesan información modulada por opioides están sujetas a estos fenómenos. Se discutirá cómo las neuronas del plexo mientérico, que están inervadas por fibras nerviosas que sintetizan opiopeptinas, desarrollan tolerancia aguda y además evidencian dependencia. La incubación de tejido intestinal, con cantidades nanomolares de opioides sintéticos o de opiopeptinas con afinidad por receptores opioides del tipo delta, mu o kappa, desarrolla tolerancia en el plazo de 60 a 120 min. La tolerancia se atenúa en forma notoria al antagonizarse el receptor opioide con naloxona. Se demuestra también que la tolerancia desencadena dependencia, la que se hace manifiesta al precipitarse abstinencia con un antagonista. Se concluye que se puede desarrollar una forma precoz de tolerancia, la que depende de la activación de los receptores opioides del tejido. Esta forma de tolerancia aguda es notoriamente similar a la tolerancia opioide de origen central, lo que nos lleva a pensar que el mecanismo de esta tolerancia puede ser análogo al central.

Financiado por proyecto 58/84 DIUC y proyecto 119/84 CONICYT.

TOLERANCIA METABOLICA AL ETANOL DESPUES DE UNA DOSIS NARCOTICA UNICA. (Metabolic tolerance to ethanol after a single narcotic dose). Alvarado, R., Ivonne Bitran. Depto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En el curso de investigaciones acerca de la influencia de las gónadas en la velocidad de eliminación del etanol, se observó que tanto en las ratas testigos de ambos sexos sin tratamiento, como en las castradas, las sometidas a operación simulada y las que recibieron hormonas, la velocidad de eliminación del etanol fue mayor en la segunda prueba que en la primera realizada una semana antes.

En el presente trabajo se comunican estos resultados obtenidos en ratas del linaje UChA (bajo consumidor de etanol) que no habían tenido acceso al alcohol. La dosis de alcohol empleada fue de 2,76 g (60 mmole) por kg de peso corporal, administrada i.p. en solución al 20% v/v. La alcoholemia se determinó en muestras de sangre obtenidas de la cola a las 2,3,4 y 6 horas después de la inyección, mediante cromatografía de gases con el método "head space" y con patrón interno de propanol, propuesto por Eriksson.

En cada grupo experimental se determinaron los valores de C_0 y β mediante el método de los cuadros mínimos y se compararon esos valores y los de las alcoholemias a la sexta hora en la 2a y 3a semana con los correspondientes de la primera prueba, con la prueba de t de Student.

La castración y la operación simulada se practicaron bajo anestesia etérea en la forma usual.

En todos los grupos experimentales las velocidades de eliminación del etanol fueron mayores en la 2a y 3a prueba que en la primera. En general, la alcoholemia a la sexta hora fue más baja en las hembras que en los machos.

Estos resultados muestran que una sola dosis narcótica de etanol induce tolerancia metabólica, que dura al menos una semana; lo que es necesario tener en cuenta en los experimentos en que cada rata es su propio testigo. Proj. B.1227-8555, DIB. U. de Chile.

TOLERANCIA-DEPENDENCIA DE AGENTES OPIACEOS (Tolerance-dependence to opiate agents). E. Contreras. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Concepción.

Tanto en el desarrollo de tolerancia como en el de dependencia a opiáceos, se encuentran comprometidos un conjunto de signos y síntomas en los que participan numerosas vías nerviosas y neurotransmisores. Una de las formas de estudiar la tolerancia es mediante la observación de los cambios en la respuesta analgésica, mientras que la dependencia puede ser estudiada mediante la observación de los signos de abstinencia en animales morfinizados crónicamente. Estos procedimientos han permitido el estudio de la influencia de varios neurotransmisores en esos procesos. Más recientemente se ha considerado de interés el efecto de GABA en razón de que alteraciones en su concentración en el sistema nervioso central (SNC) produce cambios en la analgesia morfínica y también porque se dispone de nuevos recursos farmacológicos. De este modo se ha visto que la inhibición de la transaminasa de GABA reduce tanto tolerancia como dependencia. De igual modo, diversos fármacos que incrementan los efectos de GABA como el ácido valproico, benzodiazepínicos y el gabamimético etilendiamina disminuyen la intensidad de tolerancia morfínica.

Algunos efectos específicos de morfina y opiáceos en unidades biológicas simplificadas, como en el vas deferens de ratón y en cultivos de tejidos, dan lugar a formas también específicas de tolerancia-dependencia. La variabilidad de los procesos tolerancia-dependencia no permite extrapolar resultados al SNC o elaborar una teoría unitaria susceptible de ser aplicada a diferentes expresiones de tolerancia que pueden ocurrir en organismos enteros.

Proj. 20.33.13 Dirección de Investigación.

SIMPOSIO: BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO, MECANISMOS IONICOS Y ACCIONES CARDIACAS

CARACTERIZACION DE CANALES DE Ca DEPENDIENTES DE POTENCIAL EN MEMBRANAS EXCITABLES DE MUSCULO. (Characterization of voltage-dependent calcium channels in excitable muscle membranes)
Hidalgo, C., Riquelme, G. y Suárez-Isla, B. CECS, Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y National Institutes of Health, USA.

Se han descrito canales de calcio dependientes de potencial en preparaciones aisladas de membranas de músculo esquelético y cardíaco. Se conoce el tamaño del complejo de proteínas que componen el canal, y usando detergentes, se han identificado algunos de sus componentes moleculares. Se sabe además que aunque los canales son selectivos para calcio y bario, a bajas concentraciones de cationes divalentes estos permiten el paso de sodio.

Estudios realizados en nuestro laboratorio, usando membranas excitables aisladas de músculo esquelético de rana y el método de fijación de potencial eléctrico en la punta de una micropipeta, muestran que la corriente que pasa por el canal único tanto en sodio como en calcio, varía linealmente sólo en un rango limitado de potenciales. Fuera de este rango, la corriente se satura a potenciales positivos y negativos.

Antagonistas y agonistas específicos de canales de calcio modifican las propiedades del canal, pero no así bloqueadores de canales de sodio.

Las propiedades de los canales presentes en membranas aisladas corresponden a las propiedades descritas en estudios de corrientes de calcio en fibras musculares intactas.
Financiado por DIB, U. de Chile N°2123 y 2149 por Fondo Nacional de Ciencias y por NIH HL 23007.

EFFECTO DE 4-AMINOQUINOLEINA SOBRE POTENCIALES DE MEMBRANA DEPENDIENTES DE CALCIO EN AURICULA DE RANA. (Effect of 4-aminoquinoline on calcium-dependent membrane potentials of frog atrial fibres). Guerrero, S. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El propósito de este trabajo fue investigar el efecto de 4-aminoquinoleína (4-AQ) sobre potenciales de acción dependiente de calcio, puesto que se ha sugerido que 4-aminopiridina y sus derivados podrían facilitar la entrada de Ca^{2+} en la membrana de células excitables a través de canales sensibles a voltaje.

Los experimentos se realizaron con registro intracelular en preparaciones de aurícula izquierda de rana *Caudiverbera caudiverbera* expuestas a 20 mM K^+ (en presencia de isoproterenol). En estas condiciones el potencial de reposo fue de 35 mV y los potenciales de membrana presentaron una reducida amplitud y duración, siendo además bloqueados reversiblemente por verapamil.

La exposición de las preparaciones despolarizadas por K^+ a 4-AQ (250 y 500 μM) restableció parcialmente el potencial de reposo y aumentó significativamente ($p < 0.001$) la amplitud, el "overshoot" y la duración del potencial de acción. Estos efectos fueron atribuidos a un aumento de la entrada de Ca^{2+} inducidos, ya sea por una acción directa de 4-AQ sobre los respectivos canales, o indirectamente como resultado de la prolongación del potencial de acción debido a bloqueo por este compuesto de la conductancia del potasio. Los resultados plantean la interesante posibilidad de una acción estimulante de la corriente lenta de la membrana celular cardíaca por las sustancias aminopiridínicas.

(Financiado por Proyecto B.2166-8514. D.I.B., Universidad de Chile).

RECEPTORES PARA BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO EN MEMBRANAS MUSCULARES. (Receptor for calcium channel blockers in muscle membranes). Jaimovich, E. Depto. de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Univ. de Chile.

Los canales de calcio dependientes de potencial se encuentran presentes en membranas de músculo cardíaco y músculo liso, en donde su rol en el acoplamiento entre excitación y contracción muscular está demostrado y también en músculo esquelético en donde se desconoce su función. Estos canales son bloqueados por cationes multivalentes y por a lo menos tres familias de drogas que comprenden a los derivados del verapamil, el diltiazem y las 1,4 dihidropiridinas, algunas de las cuales actúan como agonistas del canal. Los receptores de dihidropiridinas son 100 veces más abundantes en músculo esquelético que en miocardio o músculo liso y parecen localizarse exclusivamente en el sistema de túbulos transversales. Las diferentes familias de agonistas y antagonistas tienen receptores diferentes pero la unión de un tipo de drogas afecta siempre la unión de las otras. El receptor de dihidropiridinas en membranas de músculo esquelético presenta una fuerte dependencia de la temperatura y es activado en forma alostérica por diltiazem. Se discute la utilidad de estas drogas como herramientas para conocer el mecanismo de funcionamiento del canal de calcio en diferentes sistemas.

Financiado por D.I.B. Univ. de Chile N° 2123 y Fondo Nacional de Ciencias.

APLICACIONES CLINICAS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO. USO DE NIFEDIPINA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO. (Clinical application of the Ca antagonists. Nifedipine in myocardial infarction) Salvatici, R. Departamento de Preclínicas. Universidad de la Frontera. Temuco.

Aunque las indicaciones clínicas de los antagonistas del Ca están en permanente extensión no es posible diseñar aplicaciones comunes para todos ellos. La efectividad de unos e ineficacia de otros en diversas patologías revela un modo de acción diferente. Sin embargo todos son efectivos en la angina de Prinzmetal, angina estable e inestable; hipertensión arterial, especialmente crisis hipertensivas en que el uso de nifedipina sublingual ha sido de gran ayuda en los servicios de urgencia. Con respecto a los trastornos del ritmo, el verapamil es la primera elección para el tratamiento de las taquicardias supraventriculares y es útil en la Fibrilación y Aleteo auricular. Otras indicaciones comprenden miocardiopatía hipertrófica, espasmos cerebrales y de otros territorios.

Un punto polémico es el uso de estas sustancias en el infarto agudo del miocardio. Si bien, desde el punto de vista teórico y experimental, su uso parece razonable, los estudios clínicos no han demostrado beneficios en la reducción del tamaño del infarto, frecuencia de reinfarcto o disminución de la mortalidad. El estudio de Muller JE Nifedipine Angina Myocardial Infarction (NAMIS) sugiere, incluso, un aumento de la mortalidad temprana en los pacientes tratados con nifedipina; pero estos hallazgos deben interpretarse con precaución y esperar resultados de otros trabajos como el de Norwegian Nifedipine Group, actualmente en desarrollo. Desde el punto de vista hemodinámico la nifedipina constituye un medicamento de alta utilidad en el infarto agudo del miocardio.

SIMPOSIO: REGULACION DE LA CIRCULACION CORONARIA. FACTORES MECANICOS, NERVIOSOS Y EFECTOS DEL ETANOL

EFECTOS DEL ETANOL SOBRE EL CORAZON Y LA DISTRIBUCION DEL FLUJO CORONARIO. (Effect of ethanol on the heart and coronary flow distribution). Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Casilla 70.000, Santiago 7, CHILE.

Concentraciones bajas de etanol 2.7-5.4 mM muestran un efecto inótrópico positivo semejante a la glucosa o acetato en preparaciones de aurícula aislada de rata en ayuno y bañada en solución Ringer Locke sin glucosa. Este efecto es bloqueado por 3-amino-1,2,3-triazol (AT) que es un bloqueador de la catalasa y no obedece a un mecanismo adrenérgico. Homogenizados de corazón de rata obtenidos a 700 g se incubaron en presencia de EtOH 25 y 50 mM, etanol 25 mM más diferentes concentraciones AT y EtOH más glucosa oxidasa 5 µg/ml; acetaldehído (ACh 50 µM; ACh y NAD 0.7 mM ACh + NAD y disulfiram 30 mM. Los resultados mostraron que homogenizados de corazón de rata oxidan el etanol a acetaldehído y la presencia de glucosa oxidasa aumenta significativamente esta oxidación. En cambio el AT produce una inhibición dosis dependiente. Por otra parte el ACh es oxidado rápidamente en presencia de NAD y esta reacción es inhibida por disulfiram.

En el corazón aislado de perro que late vacío perfundido con sangre a flujo constante el etanol 2.9 + 0.2 g/l produce una disminución significativa de la presión de perfusión no atribuible a autorregulación metabólica ni a disminución de la compresión extracardíaca. En experimentos con flujo o presión de perfusión constantes el flujo coronario fue redistribuido hacia el endocardio durante el efecto vasodilatador del etanol lo que demuestra un efecto directo sobre los vasos coronarios progresivamente creciente hacia el endocardio.

Proyecto B 1642-8534, Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

REGULACION DEL FLUJO CORONARIO. FACTORES NEUROHUMORALES. (Regulation of coronary blood flow. Neurohumoral factors). Macho, P. y Domenech, R. Depto. Preclínicas Div. Ca. Méd. Oriente, Fac. Méd., U. de Chile.

Los vasos coronarios poseen receptores alfa adrenérgicos (RAA) cuya estimulación produce vasoconstricción coronaria y disminución del flujo coronario (FC). La importancia de estos RAA radica en el posible rol patogénico que tienen en la angina e infarto del miocardio. En el perro sin isquemia, la función de los RAA no solo es posible evidenciarla con activación farmacológica de estos, sino además su actividad espontánea frenadora del FC se manifiesta con bloqueo farmacológico. En efecto, el bloqueo de RAA aumenta el FC total. Tanto los efectos de la activación como del bloqueo de RAA sugieren que existe una densidad creciente de estos desde endocardio a epicardio. En perros con isquemia miocárdica aguda, la activación farmacológica de RAA disminuye tanto el FC colateral a la zona infartada como la hiperemia reactiva. Esto significará que la vasodilatación inducida por la isquemia puede ser contrarrestada por la activación simpática que está exacerbada en estos casos, deteriorando así aún más el FC al miocardio isquémico. En isquemia aguda el bloqueo de RAA redistribuye el FC, aumentando hacia el epicardio lo que demuestra que aún en presencia de isquemia existe un tono vasoconstrictor alfa que compete con la vasodilatación metabólica. En perros con desarrollo de circulación coronaria colateral por isquemia miocárdica crónica, el bloqueo de RAA aumenta más el FC en el miocardio irrigado por colaterales que en el miocardio sano. Esto sugeriría un mayor desarrollo de RAA en los vasos colaterales. Los vasos coronarios también poseen receptores B₂ cuya activación aumenta el FC total principalmente en el epicardio. La importancia de estos receptores en parte residiría en contrarrestar los efectos de la activación simpática sobre RAA. (Proyectos B-1452-8544 y M-1890-8523, DIB., U. de Chile.)

REGULACION DEL FLUJO CORONARIO. FACTORES MECANICOS. (Coronary blood flow regulation. Mechanical factors). Domenech, R. y Macho, P. Depto. de Preclínicas de la División de Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

El flujo coronario (FC) se adapta a la demanda de O₂ del corazón mediante un mecanismo de autorregulación metabólico intrínseco del miocardio. Pero sobre los vasos coronarios actúan también factores neurohormonales y factores mecánicos que pueden modificar FC. Los factores mecánicos se refieren a la distorsión de los vasos durante el acortamiento del ventrículo y a la compresión de los vasos por la presión intramiocárdica (PIM) principalmente durante la sístole ventricular. La PIM produce un flujo del tipo "en cascada" es decir un flujo independiente de la presión venosa coronaria. Este efecto sería mayor en el subendocardio de la pared ventricular izquierda en donde PIM es de mayor magnitud y parece ser la explicación de la mayor vulnerabilidad del subendocardio a la isquemia.

La PIM es función directa de la presión intraocronaria y de la presión ventricular probablemente por compresión de la masa miocárdica al distenderse los vasos en el primer caso y al distenderse la cavidad ventricular en el segundo caso. Por otra parte PIM es función inversa de la contractilidad del miocardio por razones aún no esclarecidas. Un aumento de PIM no produce necesariamente una disminución de flujo si el mecanismo de autorregulación metabólico está intacto. Sin embargo, cuando este mecanismo está abolido, como ocurre en la isquemia cardíaca, un aumento de la presión intraventricular y una disminución de la contractilidad miocárdica, como se conjugan en esta situación patológica, pueden ser causa de acentuación de la isquemia y extensión del área infartada.

Proyectos M-1890-8523 y B-1452-8544, del Departamento de Investigación y Bibliotecas de la Universidad de Chile.

EFECTO DE UNA INYECCION INTRANIGRAL DE MANGANESO SOBRE LOS NIVELES DE DOPAMINA, TETRAHIDROBIOPTERINA GTP-CICLOHIDROLASA Y TIROSINA HIDROXILASA EN CUERPO ESTRIADO DE RATA. (Effect of an intranigral injection of manganese upon dopamine, tetrahydrobiopterin, GTP-cyclohydrolase in rat corpus striatum.)

Abarca, J., Ramos, C. y Daniels, A. Laboratorio de Farmacología-Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Existen bastantes evidencias, tanto clínicas como bioquímicas, de la similitud entre la enfermedad de Parkinson y la intoxicación crónica con manganeso.

A nivel bioquímico ambos cuadros se caracterizan por una marcada disminución en los niveles de Dopamina (DA) tanto en cuerpo estriado (CE) como en sustancia nigra (SN).

La síntesis de DA depende de la actividad tirosina hidroxilasa (TH), una oxidasa que requiere tetrahydrobiopterina (BH₄) como cofactor. Por otro lado, se ha demostrado que pacientes parkinsonianos presentan niveles disminuidos de BH₄ en líquido céfalo raquídeo (LCR).

En este estudio, ratas fueron inyectadas intranigralmente con 10 µg de Mn²⁺ en 0.4 µl de suero fisiológico y se analizaron a los 30, 60 y 90 días los niveles estriales de DA, BH₄ y la actividad de la enzima GTP-ciclohidrolasa, limitante en la síntesis de BH₄.

Los resultados indican una disminución significativa en todos los parámetros estudiados con un máximo de caída a los 60 días. La actividad TH medida a través de la acumulación de DOPA, previa inhibición de la Dopa decarboxilasa por NSD 1015, disminuye principalmente a los 60 días post-inyección.

La presencia de Manganeso en SN produciría cambios bioquímicos en la síntesis de DA, y en los niveles de cofactor en una etapa temprana en la degeneración de la vía nigro-estriatal que podrían representar un modelo de la enfermedad de Parkinson.

MECANISMOS PURINERGICOS EN NEUROTRANSMISION DE VEJIGA DE RATON. (Purinergetic mechanisms in the neurotransmission of the mouse urinary bladder). Acevedo, C.G., Contreras, E. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y Recursos Naturales. Universidad de Concepción.

La vejiga urinaria de diversos vertebrados, recibe innervación excitatoria a través del nervio pélvico; se ha demostrado que en todas las especies estudiadas, la respuesta a la estimulación indirecta del músculo no es abolida por antagonistas muscarínicos. La respuesta al estímulo resistente a atropina en varias especies parece ejercerse a través de ATP. En este trabajo se ha estudiado la posibilidad que en vejiga de ratón participen mecanismos purinérgicos.

Se empleó la técnica de órgano aislado montándose un trozo de vejiga entre dos electrodos de platino. Se estimuló el tejido por agonistas y también mediante impulsos eléctricos (pulsos 0.5 mseg. frecuencia 0.1 - 100 Hz, voltaje supramáximo).

La respuesta neurogénica de la vejiga es inhibida en forma parcial por atropina y completamente si se trabaja en presencia de un bloqueador colinérgico y además se ha desensibilizado a nucleótidos de purina mediante α β metilén ATP. La respuesta neurogénica no es afectada por propranolol ni tolazolina. El componente contráctil del estímulo neurogénico obtenido en presencia de guanetidina y de atropina no es afectado por metisergida ni difenhidramina, pero sí parcialmente por indometacina.

Los resultados sugieren que en la contracción indirecta de vejiga que es resistente a la supresión de mecanismo adrenérgico y colinérgico puede ser inducida por ATP.

Proyecto DI 20.33.13, Universidad de Concepción.

CARACTERIZACION DE SITIOS DE UNION DE ACIDO L-GLUTAMICO DEPENDIENTES DE CALCIO Y CLORURO EN CUERPO ESTRIADO DE RATA. (Characterization of calcium and chloride dependent L-[³H]-Glutamic acid binding sites in the rat striatum).

Arqueros, L., Pizarro, M. y Bustos, G. Laboratorio de Farmacología-Bioquímica, Depto. Biología Celular, P. Universidad Católica de Chile.

Las evidencias indican la existencia en SNC de 3 subtipos de receptores de aminoácidos excitatorios: tipo quisquálico (QA), N-metil-D-aspartico (NMDA) y kaínico (KA). Recientemente se ha descrito una población distinta de receptores dependientes de iones calcio y cloruro e inhibidos por ác. aminofosfonobutírico (APB) y cuya importancia fisiológica se desconoce.

En el presente estudio se investigó la existencia en membranas estriatales de sitios de unión de ác. L-glutámico (L-Glut) dependientes de calcio y cloruro y además se analizó a que subtipos corresponderían mediante su caracterización farmacológica.

Membranas estriatales frescas, se incubaron en huffer Hepes-KOH pH 7.8 que contenía CaCl₂ y L-Glut-H³. La unión no específica se determinó en presencia de L-Glut (1 mM).

La unión específica de L-Glut-H³ llega a un máximo a los 60 min de incubación, posee un pH óptimo de 7.8 y es lineal en un rango de 15-70 μ g de proteína/ensayo. La unión en presencia de calcio y cloruro es 11,4 veces mayor que en ausencia de estos iones y es disminuida si las membranas se congelan o guardan a 4°. La unión de L-Glut-H³ es saturable y corresponde a una población de sitios con Kd de 110-166 nM y B_{max} de 99-126 pmoles/mg proteína. Análogos del L-glutámico compiten con L-Glut-H³ unido en el siguiente orden: QA>L-Glut>D₂AA>D-Glut>APB>OPLS>APV>D-ASP>DEEG; el NMDA y KA no lo desplazan.

Estos resultados indican la existencia en membranas estriatales de sitios de unión de L-Glut-H³ dependientes de iones calcio y cloruro y que podrían corresponder a receptores sensibles a QA y APB.

PARTICIPACION DE LA DOPAMINA EN LA NARCOSIS POR ETANOL EN RATONES: INTERACCION DE LA METOCLOPRAMIDA. (Role of dopamine on ethanol's narcosis in mice: interaction of metoclopramide). Acevedo, X., Franz, C., Muñoz, C., Sierralta, F. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En estudios previos hemos establecido que la serotonina y la noradrenalina intervienen en el efecto depresor central del etanol. La eventual participación de la dopamina no está bien establecida. Para contribuir a ello se estudia el efecto de un bloqueador de receptores dopaminérgicos postsinápticos -la metoclopramida- en la duración de la narcosis por etanol (3.75 g/kg i.p.) en ratones normales así como en aquellos sometidos a pretratamiento con 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) 100 μ g i.v.c., fármaco que reduce el contenido de catecolaminas cerebrales; y alfa-metilparatirosina (AMPT) 250 mg/kg i.p. sustancia que inhibe la síntesis de catecolaminas. La metoclopramida (MCP) (18.75, 37,5 y 75 mg/kg i.p.) aumentó significativamente la narcosis por etanol, tanto en animales no tratados como en aquellos que recibieron AMPT. Asimismo, la 6-OHDA prolongó la duración de la narcosis tanto en animales normales como en aquellos que recibieron metoclopramida y AMPT (p < 0.001 en todos los grupos). Se comprobó que el efecto de catalepsia de diverso grado producida por la metoclopramida, observándose relación dosis-efecto. Se discute la probable participación de la dopamina en el efecto del etanol.

Proyecto B.1643.8533 Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.-

EFECCION DE HORMONAS SEXUALES SOBRE LA CAPTACION Y LIBERACION DE NORADRENALINA EN TERMINALES NERVIOSOS UTERINOS. (Effect of sexual hormones on norepinephrine uptake and release from uterine adrenergic fibres). Asencio, H., Barra, R., Padilla, L., Cruz, M.A., Rudolph, M.I. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Fac. de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Con el fin de analizar más directamente la posible participación de estrógenos (E₂) y/o progesterona (PG) sobre la actividad de las terminaciones adrenérgicas del útero, se midió tanto la captación como la liberación de ³H-NA en cuernos uterinos de ratones inyectados con E₂ (0,5mg/kg i.m., 48 hrs) y/o PG (10 mg/kg i.m. diariamente por 4 días), ovariectomizadas y ovariectomizadas tratadas con E₂ y/o PG.

El estudio cinético de la captación de ³H-NA demostró que en ratones tratados con E₂ la V_i inicial de captación fue de 2,1 x 10⁻¹³ moles/min, alcanzando una captación máxima de 1,5 x 10⁻¹² moles/mg proteína. En ratones tratados con PG estos valores fueron de 0,4 x 10⁻¹³ moles/min y de 3,8 x 10⁻¹² moles/mg proteína respectivamente. La liberación evocada de ³H-NA fue de 1,17 \pm 0,56 en ratones tratados con E₂ y de 2,64 \pm 0,4 en aquellos tratados con PG. En ratones ovariectomizados la liberación evocada de NA también fue afectada por hormonas esteroideas encontrándose que el predominio de PG inhibió la liberación en un 73%, en cambio bajo predominio de E₂ esta inhibición fue de un 43% respecto a los controles. La inyección de ambas hormonas inhibe en un 37% la liberación de ³H-NA.

Los resultados muestran la influencia de las H. esteroideas sobre terminales adrenérgicos. Se observa que cada hormona por sí sola no favorece la liberación, incluso la inhibe y en presencia de ambas se ve un comportamiento similar a cuando existe predominio estrogénico. Esto último podría atribuirse a una producción secundaria de PG proveniente de la corteza suprarrenal.

(Proy. Dir. Inv. 20.33.11, Universidad de Concepción).

INTERFERENCIAS FARMACOLOGICAS EN EL EFECTO INOTROPICO DE MILRINONA. (Pharmacological interferences on the inotropic effect of Milrinone). Penna, C.L., Selman, R. L., Neira, S. y Penna, M. Departamento de Farmacología Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 70.000, Santiago 7, CHILE.

En preparaciones de aurícula aislada de rata con la tido espontáneo y eléctricamente dirigida, expuestas a verapamil (5.5×10^{-4} mM), la milrinona no antagonizó el efecto inotrópico negativo de este fármaco ni tampoco su efecto depresor sobre la frecuencia.

En la cardiodepresión provocada por propranolol en concentración de 1.93×10^{-2} mM la milrinona antagonizó los efectos inotrópico y cronotrópico negativo del β bloqueo.

La exposición previa de la preparación de aurícula aislada de rata con latido espontáneo a teofilina $30 \mu\text{M}$ produjo sólo un aumento de frecuencia espontánea ($m \pm \text{SEM}$) $+10.3 \pm 1.07\%$ en relación a la basal pero no modificó el efecto cronotrópico positivo de milrinona. En aurículas izquierdas eléctricamente dirigidas la teofilina produjo un ligero aumento de la TD de $6.7 \pm 2.3\%$ pero la asociación de ambos fármacos produjo aparición de automatismo (arritmias) dosis dependiente de concentraciones de milrinona $> 20 \mu\text{g/ml}$. En cambio en las aurículas que no mostraron aparición de automatismo la milrinona produjo aumento de la TD sólo en concentraciones bajas $< 20 \mu\text{g/ml}$. El bloqueo del efecto inotrópico y cronotrópico de milrinona que produce verapamil sugiere que estos efectos están mediados por la disponibilidad del ion calcio. La inhibición de fosfodiesterasa y aumento de AMPcíclico que producen milrinona y teofilina así como el efecto sobre la traslocación interna del ion Ca y el eventual bloqueo de receptores de adenosina podrían contribuir al efecto arritmogénico de la asociación de ambas sustancias.

Proyecto B 1642-8534, Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

ESTUDIO DEL EFECTO DE MEPERIDINA, NEFOPAM Y CLONIXINO EN CONDUCTO DEFERENTE DE RATA Y OCTODON DEGUS. (Study of the effect of meperidine, nefopam and clonixino in rat and Octodon degus vas deferens). Bustamante, D., Albasini, T., Pelissier, T. y Paeile, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Es conocido el hecho que el conducto deferente (CD) de rata posee una inervación noradrenérgica, modulable por opioides, que controla su musculatura lisa. Posteriormente Bustos y cols. (Gen.Pharmac.14:693-696(1983)) demostró que en el CD de O.degus lo hacía una transmisión colinérgica.

Se montó en una cámara de perfusión los órganos de ambas especies y se desarrolló tensión muscular en ellos por estimulación eléctrica transmural. Se registró la respuesta típica a noradrenalina, acetilcolina, morfina, prazocin, atropina y naloxona, y se estudió el efecto e interacciones de la adición de meperidina, nefopam y clonixino, analgésicos de acción central cuyos mecanismos de acción son poco conocidos, con el objeto de inferir acerca de los mecanismos neuroquímicos involucrados.

Se demostró que en el CD de O.degus existe un componente adrenérgico que controla la relajación del órgano y que no responde a la acción de los opiáceos tal como lo hace el CD de rata, confirmando la resistencia del O.degus a los efectos de morfina.

Meperidina modifica la respuesta en los órganos de rata, pero su efecto es antagonizado parcialmente por naloxona, confirmando los supuestos de que meperidina actuaría vía receptores opioides, en cambio, en los CD de O.degus interferiría con mecanismos colinérgicos ya que el efecto espasmogénico que produce en ellos es antagonizado por atropina. Clonixino interfirió con los mecanismos adrenérgicos caracterizados en los órganos de ambas especies. Nefopam, a pesar de su marcado efecto, este no se relaciona con las sinapsis típicas en este trabajo. (Financia Proy.DIB B.1677-8534)

PARAMETROS DEL CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DEL TRANSPORTE DE Na^+ EN PIEL AISLADA DE SAPO. ACCION DE ADH. * (Electric equivalent circuit parameters in isolated toad skin Na^+ transport: action of ADH). Concha, J., Norris, B., Contreras, G., Palacios, S., González, C. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Fac. de Ciencias Biol. y de R.N., U. de Concepción.

Las discrepancias encontradas en los valores de E_{Na} (potencial de Na^+) en piel de sapo, nos condujo a evaluar dicho potencial y los otros parámetros del circuito eléctrico equivalente (G_{Na} = conductancia activa de Na^+ y G_{sh} = conductancia pasiva de la piel) de Pleurodema thaul colocado en la cámara de Ussing, efectuando la prueba de Isaacson con 2,4,6-triaminopirimida (TAP) y con amiloride. Al usar TAP los valores fueron: $E_{\text{Na}} = 122.85 \pm 15.17 \text{ mV}$, $G_{\text{Na}} = 0.493 \pm 0.09 \text{ mS/cm}^2$ y $G_{\text{sh}} = 1.145 \pm 0.23 \text{ mS/cm}^2$ y al agregar ADH: $E_{\text{Na}} = 85.76 \pm 12.17 \text{ mV}$, $G_{\text{Na}} = 1.191 \pm 0.20 \text{ mS/cm}^2$ y $G_{\text{sh}} = 0.935 \pm 0.14 \text{ mS/cm}^2$. Adición de TAP disminuyó diferencia de potencial (DP) en $53.90 \pm 5.10\%$ y corriente de corto circuito (CCC) en $37.90 \pm 4.90\%$. ADH aumentó DP $34.20 \pm 13.20\%$ y CCC $78.00 \pm 20.50\%$. TAP y amiloride dieron valores similares de G_{sh} lo que indicaría que ambos bloquearían canales de sodio de la membrana apical de la piel sin afectar la conductancia de uniones apretadas. ADH disminuye E_{Na} , en concordancia con algunos autores y en desacuerdo con otros. Esto confirmaría que E_{Na} es un parámetro complejo que depende de coeficientes energéticos y cinéticos que responden de diferente manera a los agentes usados en su evaluación, hecho que explicaría las divergencias encontradas.

* Proyecto 20.33.18, DI, U. de Concepción.

EFECTO DE INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS EN LA INTERACCION CLOROPROPAMIDA-ALCOHOL EN RATAS. (Effect of prostaglandin synthesis inhibitors on chlorpropamide-alcohol interaction in rats). Contreras, S., Orrego, A. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se ha pensado que las prostaglandinas están involucradas en los efectos de la reacción cloropropamida-alcohol, porque se ha observado una disminución de la intensidad de sus manifestaciones vasculares con el uso de indometacina o aspirina. Como la reacción cloropropamida-alcohol tiene su origen en un aumento de los niveles plasmáticos de acetaldehído después de administrar etanol, se ha estudiado si la indometacina y la aspirina modifican o no este nivel.

Se midieron las acetaldéhidemias por el método "head-space" en cromatografía de gases, después de administrar 250 mg/kg de cloropropamida y 2.76 g/kg de etanol en el grupo control. Los grupos experimentales recibieron las mismas dosis de cloropropamida y alcohol precedidas de indometacina, 25 mg/kg o aspirina 100 mg/kg.

Las acetaldéhidemias encontradas fueron significativamente menores en ratas pretratadas con indometacina o aspirina que en los controles respectivos.

Los resultados obtenidos plantean la posibilidad que el efecto protector del tratamiento previo con indometacina, aspirina en la reacción cloropropamida-etanol esté mediado por un mecanismo diverso a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, los detalles del cual están aún por dilucidar.

Proyecto B.1227.8555 Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.-

LIBERACION DE NORADRENALINA Y SENSIBILIDAD DE PRECEPTORES ADRENERGICOS EN UTERO DE RATONES DURANTE LA GESTACION. (Noradrenaline release and adrenergic receptors sensitivity in pregnant mouse uterus). Cruz, M.A., Neumann, V., Rudolph, M.I. Depto. de Cs. Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Se ha señalado que durante la preñez habría una desaparición progresiva de los terminales noradrenérgicos del útero lo que llevaría a un aumento en la actividad uterina. Se investigó por lo tanto, la participación de la innervación noradrenérgica en distintos días de gestación en preparaciones "in vitro" de cuernos uterinos de ratón. Se analizaron los siguientes indicadores:

- fuerza de contracción del miometrio inducida por estímulo eléctrico.
- noradrenalina (NA) liberada, en reposo y por estímulo eléctrico.
- sensibilidad de receptores adrenérgicos frente a la acción de NA, isuprel y fenilefrina.

La contracción uterina fue aumentando significativamente a medida que progresaba la gestación. La liberación evocada de NA también aumentó respecto a cuernos no preñados, alcanzando la máxima liberación entre los 12 y 15 días. En cambio, la sensibilidad frente a agonistas adrenérgicos se encontró muy disminuida (100 veces menor relativo a animales en estro), lo que podría ser atribuido a un fenómeno de desensibilización frente al incremento en la liberación de NA.

Se discute la posibilidad que otros mediadores endógenos sean los responsables de la mayor actividad contráctil del miometrio y no a una desaparición de los terminales noradrenérgicos.

Proyecto de Investigación 20.33.11. Dirección de Investigación. Universidad de Concepción.

ACTIVACION DE UN CANAL DE CALCIO POR NEUROTENSINA, ESTUDIOS CON BAY K-8644 (Calcium channel activation by neurotensin, studies with BAY K-8644). Donoso, M.V. and Huidobro-Toro, J.P. Lab. de Farmacología, P. Universidad Católica de Chile.

Neurotensina (N), un tridecapéptido localizado en el tracto digestivo, modifica en concentraciones nanomolares la motilidad gastrointestinal. N podría participar en la regulación fisiológica de la actividad peristáltica ya que contrae el fundus y el colon, pero relaja el intestino delgado. Se estudió la relación del calcio exógeno con la actividad motora inducida por N en segmentos aislados del aparato digestivo superfundidos con solución Tyrode a 37°C. Los efectos de N en el tracto digestivo dependen de la concentración de Ca⁺⁺ exógeno. El efecto muscular de N es antagonizado por nifedipina (0.1-5 µM). Se estudió el efecto de N en presencia de BAY K-8644 (BAY), una droga que facilita el flujo de Ca⁺⁺ a través de canales voltaje dependiente. BAY (10-1000nM) potencia los efectos musculares de N en una forma dependiente de la concentración. La acción facilitadora de 100 nM BAY es bloqueada por nifedipina de una manera proporcional a la concentración del antagonista (1-30 µM). El efecto contráctil inducido por acetilcolina no depende del calcio exógeno y no se modifica por BAY en concentraciones que causan una notoria potenciación de los efectos de N. Se concluye que el receptor de N se acopla con un flujo de Ca⁺⁺ sensible a nifedipina; los efectos de N se potencian por agentes que facilitan la entrada de Ca⁺⁺ a través de canales de Ca⁺⁺ voltaje-dependiente. Se discutirá la relación entre un aumento del flujo intracelular de calcio y los mecanismos que determinan contracción o relajación muscular de N.

Financiado en parte por proyecto DIUC 58/84.

NIVELES DE GLUTATION Y CICLO DEL γ -GLUTAMILO EN EXPLANTES MAMARIOS DE RATA (Glutathione levels and γ -glutamyl cycle in rat mammary explants). Devoto, M.A., Puente, J., y Sapag-Hagar, M. Departamento de Bioquímica, Fac. Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

El glutatión reducido (GSH) es un tripéptido ampliamente distribuido. Es uno de los sustratos iniciales del ácido mercaptúrico y en el transporte de aminoácidos al interior de la célula a través del ciclo del γ -glutamilo. Ambos procesos han sido descritos en glándula mamaria de rata.

El presente trabajo se realizó en explantes de glándula mamaria de ratas Sprague-Dawley con 17-20 días de lactancia, midiendo niveles de glutatión a tiempos cortos de incubación (2 a 6 horas) y las actividades de las principales enzimas del ciclo del γ -glutamilo: γ -glutamyltranspeptidasa (γ -GT), 5-oxoprolinasa (5-OPasa) y γ -glutamylcisteína sintetasa (γ -GCS) después de 20 horas de incubación empleando MEMD como medio de cultivo.

Se estudió el efecto de diversos moduladores de los niveles de GSH; L-2-oxotiazolidina-4-carboxilato (L-OTC), Butionina sulfoximina (BSO) y los fármacos Paracetamol (PAR) y Probenecid (PROB) en un rango de concentraciones entre 5 y 40 mM. Se estudió además el efecto de cAMP, Progesterona, Flufenazina, Adrenalina y Teofilina como inhibidores de lactancia.

Tanto BSO como PAR disminuyeron significativamente los niveles de GSH; L-OTC favoreció su síntesis y en conjunto con PROB protegieron la disminución ejercida por PAR. Los otros compuestos ensayados no modificaron significativamente los niveles de GSH ni las actividades enzimáticas ensayadas.

De los resultados se concluye que es posible regular en forma rápida los niveles de GSH glandulares a través de moduladores del ciclo del γ -glutamilo y de la vía de detoxificación indicando un rápido recambio de este tripeptido.

EXPERIENCIA CON CLOBAZAM EN EPILEPSIAS REFRACTARIAS AL TRATAMIENTO HABITUAL. (Experience with Clobazam in refractory epilepsies to the usual treatment).

Galdames, D., Fauré, E., Pedraza, L., Aguilera, L., Saavedra, I. Servicio de Neurología-Neurocirugía, Hospital J.J. Aguirre y Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se comunican los resultados preliminares logrados con Clobazam, 1,5 Benzodiazepina (Frisin M.R. Laboratorio Hoescht) en 15 pacientes epilépticos, refractarios a la farmacoterapia habitual. Se adicionó Clobazam a la terapia previa, en dosis lentamente progresivas hasta 80 mg/día. El período de observación fluctuó entre 5 a 20 meses. En 6 pacientes se obtuvo remisión significativa de las crisis epilépticas, 6 pacientes lograron una disminución parcial de sus crisis. En 3 enfermos no se pesquisó mejoría alguna. La reacción adversa más frecuente fue somnolencia, de carácter transitorio, que no requirió disminuir la dosis. En 3 pacientes se observó aumento de peso y en uno de ellos agresividad. Basados en nuestra experiencia y en lo comunicado en la literatura europea, se sugiere que Clobazam es una alternativa a considerar en el tratamiento de las epilepsias.

Financiado por el Proyecto N°B.1445-8545 de la Dirección de Investigación y Bibliotecas de la Universidad de Chile.-

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LA GLUCAMETACINA (INDICIN) EN CIRUGIA BUCAL (Antiinflammatory activity of glucametacin in oral surgery). Gallardo, F., Lobo, R y Toledo, J. Dept. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y Dirección de Atención Periférica, Consultorio Santa Anita, Area Occidente de Santiago.

Mediante el método doble ciego se efectuó un estudio comparativo de la actividad analgésica y antiinflamatoria de la glucametacina (Indicin®) un nuevo antiinflamatorio no esterooidal, derivado indólico, con el ácido acetilsalicílico (Aspirina) y un placebo en un grupo de 64 pacientes sometidos a extracciones de terceros molares incluidos o semiincluidos.

Una vez terminada la intervención quirúrgica, los pacientes recibieron 8 cápsulas idénticas que podían ser de glucametacina 70 mg o de ácido acetilsalicílico 500 mg o de placebo. Se les instruyó para que tomaran una cápsula cada 6 horas durante dos días, comenzando una hora después de terminada la intervención y para que volvieran a control, a las 24 y a las 72 horas. En cada oportunidad se analizaron el dolor, el edema y el trismus postoperatorio por métodos paramétricos y no paramétricos.

El análisis no paramétrico, no permitió demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos evaluados en el estudio del dolor y edema postoperatorio, a las 24 y a las 72 horas de control. En cambio, el análisis paramétrico permitió demostrar que la glucametacina y la aspirina, fueron significativamente superior al placebo en el control del trismus postoperatorio a las 24 horas ($p < 0.05$ y $p < 0.024$) respectivamente; pero no demostraron diferencias con el placebo, en el estudio de esta variable a las 72 horas de control.

En el estudio del edema postoperatorio no se demostraron diferencias significativas entre los efectos producidos por los medicamentos estudiados.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL POTASIO INDUCIDAS POR EL STRESS, EN VOLUNTARIOS SOMETIDOS AL USO CRONICO DE FUROSEMIDA (Alterations in the potassium metabolism induced by stress, in men under- went chronic use of Furosemida). García R., Bottinelli A. et al. Depto. Nefrología Hospital Naval (V).

Para estudiar los efectos del stress en el metabolismo del potasio en pacientes sometidos crónicamente a Furosemida, se tomaron 20 voluntarios, los que luego de ser puestos en similares condiciones experimentales, se dividieron en dos grupos: Grupo A, recibió 40 mg/día Furosemida oral y grupo B, recibió Furosemida en la misma dosis/día, más suplemento de Potasio (Yonka). Completadas 8 semanas de terapia, todos los sujetos fueron sometidos a una infusión de adrenalina e.v. a razón de 10 μ g/min. controlándoseles ELG, recuento de eosinófilos y cortisol, basales, a los 15- 30- 60- y 120 minutos de infusión. El análisis estadístico comparativo permitió establecer que 1) La potasemia basal en el grupo A fué significativamente menor que en B $p < 0,005$. 2) La potasemia durante el stress fué significativamente menor en el grupo A que en el B $p < 0,05$ 3) La R.A. cayó significativamente más en el grupo A que en B durante el stress ($p < 0.05$), no produciéndose lo mismo con el Anión GAP.

Se analizan los mecanismos y las consecuencias de las alteraciones observadas.

MECANISMOS SEROTONINERGICOS Y ADRENERGICOS EN TOLERANCIA A ETANOL Y A BARBITAL. (Serotonergic and adrenergic mechanisms on tolerance to ethanol and to barbital). Germany, A.; Merino, A.; Contreras, E. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Barbital y etanol dan lugar a desarrollo de tolerancia cruzada, lo que sugiere la existencia de mecanismos similares en su génesis. Por esta razón se estudia comparativamente la influencia de mecanismos adrenérgicos y serotoninérgicos en grupos de ratones tratados crónicamente con etanol o barbital.

La influencia de mecanismos serotoninérgicos o adrenérgicos se estudió en animales tratados crónicamente con barbital o con etanol y uno de los siguientes fármacos triptofano (TP), fenfluramina, fenoxibenzamina y l-Dopa, todos administrados i.p. y por todo el tiempo que duraba la ingesta crónica.

En ratones que reciben etanol en forma crónica, tanto la administración de fenfluramina, TP o fenoxibenzamina atenúan la intensidad de la tolerancia, siendo el más efectivo el TP. El tratamiento con l-Dopa no produce cambios significativos. En los ratones tratados crónicamente con barbital tanto fenfluramina como fenoxibenzamina disminuyen la intensidad de la tolerancia. El tratamiento con l-Dopa y TP no modificó significativamente el desarrollo de tolerancia.

Los resultados sugieren que la integridad de los mecanismos serotoninérgicos o adrenérgicos son necesarios para que se manifieste la tolerancia a etanol o a barbital.

Proyecto 20.33.13. Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción.

SISTEMA COMPUTACIONAL DE CONSULTA FARMACOLOGICA (COMPUTER PROGRAM FOR PHARMACOLOGIC INFORMATION). GODOY, J., MEDINA, M., CAMPOS, H. y MUTIZABAL, G. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Departamento de Ingeniería de Sistemas, Facultad de Ingeniería, Universidad de Concepción.

Se describe "SICOFA", un sistema de computación interactivo que almacena la información más relevante que el médico necesita conocer sobre los fármacos, para usarlos adecuadamente. Su principal objetivo es facilitar a los estudiantes encontrar esa información en forma rápida.

El sistema está implementado en un computador DEC-1091 en lenguaje COBOL 74, y consta de un banco de datos y 3 subsistemas, que procesan la información. El banco de datos está constituido por 3 archivos indexados secuenciales principales, con información asociada al nombre genérico o comercial del fármaco. El subsistema de actualización permite incorporar, eliminar o modificar la información; el de consulta la entrega en la pantalla del terminal, y el de edición la proporciona impresa.

Se puede consultar por efectos principales, usos clínicos, interacciones, dosis, vía de eliminación, contraindicaciones, nivel plasmático, nombre comercial, etc.

La capacidad inicial del sistema es de 500 fármacos. Se pretende almacenar primero los medicamentos del Formulario Nacional.

LATRODECTISMO: EPIDEMIOLOGIA Y EVALUACION CLINICA DE UN NUEVO TRATAMIENTO. (Lactrodectism: Epidemiology and clinical evolution of a new treatment). Gómez, P., González, J., Cabrera, G., Rudolph, M.I. Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción. Proyecto Dirección de Investig. 20.33.24.

Este estudio se realizó en base a 100 pacientes encuestados y atendidos en el hospital de Victoria entre 1983 y 1985, cuyo tratamiento (una vez llegados al Hospital y diagnosticada la mordedura) fue Diazepam (5mg i.m) y Dipirona (lg.i.m). La información de cada uno de estos pacientes se consignó en un protocolo que incluía: nombre, edad, sexo, raza, procedencia, actividad, hora que fue mordido, ubicación de la mordedura, tiempo de aparición de los efectos del veneno, síntomas, signos, resultado de exámenes clínico y de laboratorio (sedimento de orina, uremia, glicemia, hemograma y electrocardiograma), tratamiento y evolución del paciente.

Los exámenes de laboratorio fueron normales en la mayoría de los pacientes, de los 52 que debieron ser hospitalizados solo 10 presentaron aumento de uremia, 6 hemoconcentración y 3 proteinuria y hematuria. Los signos electrocardiográficos fueron característicos de una crisis isquémica, avalados por la intensa estimulación simpática que genera el veneno.

La epidemiología clínica de estos pacientes fue similar a lo encontrado en otros hospitales de la zona, no así su evolución dado que el tratamiento inicial fue distinto. De 27 pacientes que recibieron tratamiento antes de las 2 horas de haber sido mordidos, el 81,5% se recuperó dentro de una hora de observación, desapareciendo todos los signos y síntomas de la mordedura. De los que fueron atendidos entre 2 y 24 horas, sólo se recuperó un 38,2% y de los que lo hicieron después de las 24 horas no hubo recuperación, siguiendo la enfermedad su curso normal.

Se destacan las ventajas de este nuevo esquema de tratamiento recomendándose su administración precoz.

LOCALIZACION Y POSIBLE FUNCION DE RECEPTORES NICOTINICOS EN EL TEJIDO UTERINO. (Localization and possible function of nicotinic receptors in uterine tissue). Lama, C., Navarrete, C., Neumann, V., Cruz, M.A., Rudolph, M.I. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos durante el embarazo aumenta el riesgo de abortos espontáneos, de muerte en útero, de recién nacidos de bajo peso y de muerte neonatal. Estos efectos han sido atribuidos a una disminución del flujo sanguíneo hacia el feto por efecto de la nicotina y a la formación de carboxihemoglobina por efecto del humo del cigarrillo. Con el fin de investigar si algunos de estos efectos adversos pudieran correlacionarse también con una acción de nicotina sobre el tejido uterino se estudió la presencia y posible función de receptores nicotínicos en cuernos uterinos de ratas vírgenes en distintas etapas del ciclo estral.

Se observó que nicotina (1µM) disminuye la fuerza contráctil del miometrio, efecto que es mayor en estro y metaestro y que es potenciado por Atropina (1µM) e inhibido por propranolol (1µM). La liberación de Noradrenalina (tanto la basal como la evocada por estímulo eléctrico) es estimulada por nicotina (1µM). A dosis mayores este alcaloide aumenta el tono y la actividad uterina. En base a los resultados se postula que nicotina a bajas concentraciones actuaría fundamentalmente sobre las fibras noradrenérgicas facilitando la liberación del neurotransmisor. A dosis mayores, en cambio, estaría ejerciendo un efecto directo sobre la musculatura uterina. El hecho que nicotina sea más efectivo durante estro y metaestro sugiere un control hormonal de sus receptores, por lo que es necesario estudiar los efectos de este alcaloide durante la preñez para probar nuestra hipótesis.

(Proy. Dir. Invest. 20.33.11, Universidad de Concepción)

ESTUDIO DE LA RELACION DOSIS-EFECTO DE MORFINA Y NEFOPAM EN EL TEST ALGESIOMETRICO DE LA FORMALINA EN RATA Y OCTODON DEGUS. (Morphine and Nefopam dose effect relation study using the algometric formalin test in rats and Octodon degus).

González, C., Marió, B., Saavedra, H. y Paeile, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

O. degus, caviomorfo chileno, presenta una resistencia natural a diversos efectos de morfina. En relación a esto, nos pareció fundamental establecer la relación dosis efecto de Morfina y comparar estos resultados a Nefopam.

Se utilizó ratas Wistar y O. degus del bioterio de nuestro Departamento. Como test algométrico se utilizó el de la Formalina en la pata anterior del animal. Los fármacos utilizados y sus dosis fueron: Morfina, dosis: 20, 40, 80, 120, 160 y 200 mg/kg i.p.; Nefopam: 10, 20 y 40 mg/kg i.p.; Naloxona 0.25, 1, 2 y 3 mg/kg i.p.

Los resultados nos permiten concluir que el efecto analgésico de una dosis de Morfina de 20 mg/kg en ratas es similar a la de 160 mg/kg en O. degus. En cambio Nefopam a una dosis de 20 mg/kg es más analgésico en O. degus que en ratas. Naloxona a dosis de 2 mg/kg i.p. produjo hiperalgesia en O. degus. Administrada en conjunto con los analgésicos estudiados antagonizó el efecto de Morfina no así el de Nefopam. Lo cual nos indicaría un mecanismo de acción diferente de este analgésico, que se propone como de acción central.

Proyecto. B 1677-8534. Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

POSIBLES INTERACCIONES DE MECANISMOS NERVIOSOS Y ENDOCRINOS EN EL OVIDUCTO DE LA RATA. (Nervous and endocrine mechanisms interacting in the oviduct of the rat). Lobos, S., Quilaqueo, R., Chiappe, P., Callequillos, X., Lara, H., Belmar, J. Laboratorio de Farmacología-Bioquímica, Departamento de Biología Celular, P. Universidad Católica de Chile.

En el oviducto de rata se ha descrito la presencia de altas concentraciones de ácido gama-aminobutírico (GABA) que interactuaría con la acetilcolina (ACh) y no adrenalina (NA). En nuestro laboratorio hemos encontrado en ese órgano, modificación de la liberación de ³H-Noradrenalina (³HNA) por el ciclo sexual. Estas interacciones, efectos moduladores y los mecanismos involucrados son pobremente comprendidos. En este trabajo, damos evidencias de interacciones post-sinápticas entre neurotransmisores (NTs) y de efectos endocrinos tanto pre como postsinápticos.

Se usaron oviductos de ratas en diferentes etapas del ciclo sexual. En una serie de órganos se estudió el efecto de NA, ACh y GABA sobre la actividad mecánica isométrica medida con un transductor de tensión GRASS 03. En otra serie se estudió el efecto de GABA y progesterona (P) sobre la liberación de ³HNA.

La actividad mecánica espontánea varió según la etapa del ciclo sexual. Sólo ACh indujo contracción y su acción fue mayor solo en proestro, y solo potenciada por GABA en diestro. Este efecto se alteró por denervación de fibras colinérgicas. Aunque GABA no modificó la liberación de ³HNA, P lo hizo en dosis mayores a 10⁻⁷ M. Los resultados que sugieren un probable rol modulador postsináptico para GABA, confirmarían la existencia de un sistema gabaérgico en el oviducto de rata. Los efectos hormonales serían tanto pre como postsinápticos y las interacciones entre NTs y el efecto endocrino regularían la actividad mecánica del órgano. Los mecanismos comprometidos necesitan nuevos estudios para ser aclarados.

Financiado por proyecto DIUC 60/84 de J. Belmar.

INFLUENCIA DE SUPEROXIDOS EN EL PROCESO INFLAMATORIO Y SOBRE LOS EFECTOS DE PROSTAGLANDINA $PGF_{2\alpha}$ en la rata. (Influence of superoxides on inflammatory process and prostaglandin $PGF_{2\alpha}$ effects in the rat). Martín, N.; Echeverría, M.E.; Castillo, S. y Santamaría, A. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

La producción de radicales libres y peróxidos a nivel tisular reviste singular importancia en el proceso inflamatorio. En el presente trabajo se analiza el rol de algunos agentes que favorecen su producción y se estudia la contribución al edema inducido por carragenina y por prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ en las extremidades de la rata y la acción de compuestos que reducen esta capacidad.

El ácido araquidónico (50 μ g, local) incrementó el edema tanto a los 80 como a los 180 min. de control, produciendo hipoalgesia. La histamina determinada por espectrofluorimetría en el exudado, fue significativamente aumentada, mientras que la serotonina (5-HT) sólo se incrementó a los 80 min..

El ácido úrico (200 mg/Kg i.m.) no modificó el aumento de volumen producido por la carragenina, pero redujo la hiperalgesia a las tres horas.

La superóxido dismutasa, (S.O.D. de bovino) administrada en dosis de 40 y 80 μ g i.m., 30 min. antes de la carragenina no alteró significativamente la respuesta inflamatoria. Cuando se inyectó localmente 30 μ g, incrementó el edema y la respuesta dolorosa de $PGF_{2\alpha}$ en ambos tiempos de control. El α -tocoferol 200 mg/Kg i.m. que actúa como antioxidante, no afectó significativamente los parámetros controlados. Se discute el efecto del glutatión administrado previamente en una dosis de 0,8 mg/Kg i.m. y su potencial acción en la extracción de peróxidos.

Financiado por Proyecto 20.33.20 de la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción.

ANÁLISIS DEL DOLOR FANTASMA EN UNA MUESTRA DE AMPUTADOS CHILENOS COMPARADO CON LOS REPORTES EN LITERATURA EXTRANJERA. (Incidence of phantom pain limb on a sample of Chilean amputees compared with reports on foreign publications). Montini, C., Saavedra, H., Pelissier, T., Paeile, C. - Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se revisaron las distintas teorías acerca de la patogenia del dolor fantasma y los tratamientos utilizados por los investigadores extranjeros. (Quirúrgicos, farmacológicos, no farmacológicos), entre los cuales destacan: TENS, bloqueos anestésicos, uso de prótesis y ejercicio de relajación. En nuestro medio los casos son pocos, llamándonos la atención la resignación al dolor fantasma de los pacientes. De los 70 pacientes amputados entrevistados sólo 14 refirió dolor fantasma, como único tratamiento aplicado en nuestro medio además de la prótesis pudimos observar que se deja constancia en la ficha la administración de dipirona en tabletas e inyectable. Nos impresionó la escasa importancia que se da en nuestro medio al dolor fantasma lo cual pensamos se puede deber a un fenómeno psicobiosocial. Cabe destacar que el dolor fantasma más persistente fue el de una falange de un dedo de la mano, el cual al no realizarse una prótesis, nos permite sugerir que la prótesis actuaría como un estímulo permanente del dermatoma inhibitorio y en este caso este mecanismo no está presente.

Proyecto DIB B.1677-8534. Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION INTRACEREBRAL DE LHRH SOBRE ADQUISICION DE RESPUESTAS CONDICIONADAS. (Effects of the intracerebral administration of LHRH on acquisition of conditioned responses). Mora, S. y Díaz-Véliz, G. Departamento Preclínicas, División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Este trabajo tiene por objetivo estudiar los efectos de la infusión de LHRH en diversas estructuras cerebrales sobre la adquisición de respuestas condicionadas de evitación activa.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos de aprox. 200 gr., las cuales fueron sometidas a la implantación estereotáxica de cánulas en: ventrículo lateral, hipocampo dorsal y núcleo caudado. La sesión de adquisición comenzó inmediatamente o 15 min. después de la administración de LHRH (1 μ g) o salina y consistió en la presentación pareada de tonos y choques eléctricos con intervalos de 30 seg. entre sí.

Los resultados demuestran que las inyecciones de LHRH a nivel del ventrículo lateral e hipocampo producen una inhibición en la adquisición de la respuesta condicionada. Este efecto es significativo sólo 15 min. después de la administración de LHRH. En cambio, la inyección en el núcleo caudado produjo una inhibición inmediata de la adquisición de la respuesta. Estas evidencias permiten postular que uno de los sitios primarios de la acción del neuropeptido podría ser el sistema nigroestriatal. La latencia que se observa luego de la administración por otras vías correspondería al tiempo necesario para que la droga difunda hacia dicho sistema.

Departamento de Investigación y Bibliotecas de la Universidad de Chile. (Proyecto B-1633-8533).

EFFECTOS MOTORES DE LA ADMINISTRACION INTRACEREBRAL DE LHRH EN RATAS. (Motor effects of the intracerebral administration of LHRH in rats). Mora, S. y Díaz-Véliz, G. Departamento Preclínicas, División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trabajos anteriores han demostrado que la administración SC de LHRH antagoniza el efecto estimulante de amfetamina sobre la actividad motora, sin producir efectos "per se". En el presente trabajo se estudiaron los efectos motores de la administración directa de LHRH en el cerebro de ratas.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos de aprox. 200 gr., las cuales fueron sometidas a la implantación estereotáxica de cánulas en: ventrículo lateral, hipocampo dorsal y núcleo caudado. En el ensayo conductual se utilizó un monitor de actividad en el cual los animales eran colocados individualmente por un período de 15 min., luego eran inyectados con LHRH (1 μ g) o solución salina, continuándose el registro por otro período de 15 min. Las respuestas conductuales registradas fueron: actividad motora global, número de levantadas, sacudidas de cabeza y tiempo de limpieza.

Los resultados indican que la administración de LHRH en el ventrículo lateral produce un aumento significativo de todas las conductas analizadas. Este efecto no se evidenció después de la administración local en hipocampo y caudado, lo que sugiere que los efectos motores de LHRH podrían ejercerse sobre estructuras cerebrales diferentes a las estudiadas en este trabajo.

Departamento de Investigación y Bibliotecas de la Universidad de Chile (Proyecto B-1633-8533).

CARACTERIZACION DEL EFECTO INOTROPICO DE LA MILRINONA. (Characteristic of the inotropic effect of Milrinone). Neira, S. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Universidad de Chile, Casilla 70.000, Santiago 7, CHILE.

La Milrinona es un nuevo derivado biperidínico de acción inotrópica y estudiamos su efecto sobre la función contráctil y rítmica de preparaciones de corazón aislado.

La preparación de músculo papilar aislado de gato, es más sensible que la aurícula de rata al efecto inotrópico de Milrinona. En efecto, la relación dosis-respuesta con respecto a la tensión desarrollada (TD) se encuentra desplazada a la izquierda en la primera preparación.

En la aurícula aislada de rata, el efecto inotrópico máximo se obtuvo con concentraciones de Milrinona de 25 µg/ml que provocaron un aumento de la TD $+27 \pm 2.8\%$. Concentraciones supramáximas para la TD (80 µg/ml) produjeron un aumento de la frecuencia espontánea que alcanzó $+60\%$ de la básica, sin aparición de arritmias.

El incremento de la TD fue mayor en aurículas de ratas eléctricamente dirigidas, lo que probablemente corresponde a la relación intervalo-fuerza en esta especie.

La Milrinona antagonizó el efecto inotrópico negativo del etanol en aurículas de rata con latido espontáneo, eléctricamente dirigidas y en la preparación de músculo papilar y el aumento de la frecuencia espontánea en la primera preparación no fue modificado por etanol. Antagonizó también el efecto inotrópico y cronotrópico negativo del halotano y su efecto fue porcentualmente mayor en presencia de halotano que en los testigos.

El bloqueo de la fosfodiesterasa y aumento del AMP cíclico y de la disponibilidad de Calcio en el elemento contráctil que produce Milrinona podría explicar su inotropismo en las condiciones experimentales estudiadas

Proyecto B 1642-8534. Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

EFECTO DE NIFEDIPINA SOBRE EL TRANSPORTE IONICO DE EPITELIO TRAQUEAL DE PERRO. (Effects of Nifedipine on ionic transport of canine tracheal epithelia). Neumann, V., Palacios, S., Norris, B., Contreras, G. y Concha, J. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción (Patrocinio: Dr. Enrique Contreras M.)

Nifedipina (NFD) ha sido usada como agente broncodilatador. En datos anteriormente presentados se mostró el efecto de NFD sobre los parámetros eléctricos de la traquea, postulándose que la NFD podría actuar inhibiendo el transporte activo de Cl^- hacia el lumen traqueal. En el presente trabajo se estudia el efecto de NFD sobre los flujos iónicos unidireccionales de Na^+ y Cl^- .

Se diseñó la membrana traqueal posterior, montándose luego en cámaras de Ussing cuyos compartimentos fueron llenados con sol. Krebs a pH 7.4, a 37°C y oxigenados. Se midió la diferencia de potencial (DP) y la corriente de cortocircuito (CCC) y se calculó la conductancia. Los flujos unidireccionales de 22Na y 36Cl medidos fijando el voltaje en 0mV.

NFD adicionada al lado mucosal produce un efecto dosis-dependiente, consistente en una caída progresiva de DP y CCC, siendo los efectos máximos una reducción de 40% y 51%, respectivamente. Las variaciones de los flujos serosa mucosa y flujos mucosa serosa de 22Na no fueron significativos. Se observó en cambio que el flujo serosa mucosa de 36Cl se redujo en 23,7% y el flujo mucosa serosa aumentó en 11,3%.

En base a los resultados antes expuestos se sugiere que la NFD actúa reduciendo la DP y la CCC del epitelio traqueal de perro, fundamentalmente alterando el transporte de cloro de la preparación.

Proyecto D.I. 20.33.10 y D.I. 20.33.18, U.de Concepción.

ACCION INHIBITORIA DEL EXTRACTO DE AURICULA DE BOVINO SOBRE EL EFECTO ESTIMULANTE DE ADH, ANGIOTENSINA II Y ALDOSTERONA EN PIEL AISLADA DE SAPO* (Inhibitory effect of bovine atrial extract on the isolated toad skin response to ADH, angiotensin II and aldosterone). Norris, B., Concha, J., Pantoja, C., Chiang, L., Contreras, G. Depto. Ciencias Fisiológicas, Fac. Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Trabajos previos han demostrado que el extracto de aurícula de bovino (EAB) produce diuresis y natriuresis en perros. En piel aislada de sapo disminuye el potencial transepitelial (DP) y corriente de corto-circuito (CCC), indicando inhibición transporte activo de sodio.

Se trabajó con piel aislada de Pleurodema thaul montada en cámara tipo Ussing con Ringer normal oxigenado en ambos lados. DP se registró mediante técnica clásica en un registrador Cole-Parmer; CCC mediante electrodos Ag-AgCl en forma automática con fijador de voltaje. Se midió flujo urinario en perros, con cánulas ureterales: se determinó concentraciones de Na^+ y K^+ en orina. EAB concentrado se inyectó en perros vía intraarterial (200 µg/kg) y lado vascular de piel (8 µg/ml).

EAB produjo en perros aumento diuresis de 1500% con natriuresis y kaliuresis; en piel gran inhibición DP y CCC, disminución ENa , GNa y G_{SH} y flujo neto de Na^+ . En piel estimulada con ADH, angiotensina II y aldosterona, EAB bloqueó estimulación transporte Na^+ .

La abundante diuresis, natriuresis y kaliuresis en perro podría explicarse en parte por inhibición de acción a nivel renal de ADH, angiotensina II y aldosterona, como lo han propuesto algunos autores.

* Proyecto DI 20.33.18, Universidad de Concepción.

EFECTO DE HORMONA ANTIDIURETICA Y DE ANGIOTENSINA II SOBRE EPITELIO TRAQUEAL AISLADO DE PERRO. * (Effect of antidiuretic hormone and of angiotensin II on isolated canine tracheal epithelium). Palacios, S., Neumann, V. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

La traquea posee un epitelio que transporta Cl^- de serosa a mucosa y Na^+ de mucosa a serosa: resulta flujo neto de ambos, originándose corriente de cortocircuito (CCC) equivalente a la suma algebraica de los flujos netos.

Este trabajo estudia acción de dos polipéptidos, hormona antidiurética (ADH) y angiotensina II (Agt II) sobre la diferencia de potencial (DP), CCC y conductancia total (G_T), y sus posibles mecanismos de acción. Se montó epitelio traqueal aislado de perro en cámara de lucita bañada en ambos lados con solución Krebs Henseleit a pH 7.4, temperatura 37°C y burbujeo constante con 95% O_2 . DP se registró en un Cole-Parmer mediante electrodos de calomelano y puentes de agar; CCC mediante electrodos Ag-AgCl con fijador automático de voltaje. Se estudió efecto de ADH (150 a 600 mU/ml) y Agt II ($2,4$ y 6×10^{-6} M). ADH mucosal produjo disminución significativa de DP, CCC y G_T , y Agt II mucosal aumento significativo de ambos parámetros. El efecto depresor de ADH fue revertido por amfotericin B mucosal (10^{-9} M). El efecto estimulante de Agt II fue bloqueado parcialmente por indometacina (10^{-5} M, mucosal).

Se piensa que ADH mucosal bloquearía vías de paso de iones Cl^- . Amfotericin B al abrir nuevos canales podría revertir efecto de ADH. Agt II actuaría en parte a través de liberación de prostaglandinas.

* Proyecto DI 20.33.18, Universidad de Concepción.

EFFECTOS PRODUCIDOS POR ADMINISTRACION CRONICA DE MERCURIO Y CADMIO SOBRE DIVERSOS PARAMETROS BIOLOGICOS EN GALLINAS WHITE LEGHORN. (Effects of Mercury and Cadmium in White Leghorn hens).

Paz de la Vega, Y.; Lemus, D.; Soto, V. Depto. de Ciencias Clínicas Pecuarias (Farmacología), Facultad de Cs. Veterinarias y Depto. de Morfología Experimental (Embriología), Facultad de Medicina, División Norte, Universidad de Chile.

El origen de las altas concentraciones de los metales pesados es diverso. En su mayoría, las fuentes de contaminación las constituyen las actividades mineras (cobre), industriales (mercurio, cadmio) y agrícolas (cobre, mercurio y arsénico). El mercurio es altamente tóxico según su concentración y compuesto, debido a su afinidad por el sistema nervioso central, su prolongada permanencia en el organismo y su efecto sobre tejidos en desarrollo. El cadmio, se comporta en el organismo como neurotóxico.

Se programó un ensayo con el objeto de estudiar los diversos efectos producidos sobre diversos parámetros biológicos (productivos, reproductivos y hematológicos) de 140 gallinas de ocho meses de edad alimentadas durante 20 semanas con dietas adicionadas de sales de mercurio y cadmio en diversas concentraciones.

Los parámetros analizados durante el período experimental fueron los siguientes: productivos (peso, consumo de alimento, mortalidad, producción y peso de huevos), reproductivos (fertilidad, incubabilidad y mortalidad embrionaria) y hematológicos (Hct, VCM, CTE).

Los resultados obtenidos señalan que cadmio, 100 ppm, produjo una disminución significativa de algunas de las variables en estudio. Mercurio, en sus diversas concentraciones, no produjo modificaciones de los parámetros observados.

Al parecer, en nuestro ensayo, la edad de las aves sería un factor a considerar, el que podría influir en una mayor resistencia al efecto deletéreo de estos agentes.

INTERFERENCIAS FARMACOLOGICAS EN EL REFLEJO CARDIORESPIRATORIO PROVOCADO POR ACETALDEHIDO. (Pharmacological interferences on the cardiorespiratory reflex induced by acetaldehyde). Brugere, S., Saavedra, A. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 70.000, Santiago 7, CHILE.

En el reflejo cardiorespiratorio provocado por acetaldehído, estudiamos la influencia que sobre él ejerce el pretratamiento con disulfiram (300 mg/kg vía oral 24 hrs antes) bloqueador de la aldehído deshidrogenasa observándose una acentuación significativa de la bradicardia ($2 p < 0.005$) y la hipotensión ($2 p < 0.02$) inducidas por acetaldehído sin cambios significativos en la apnea. Se estudió además el efecto que sobre este reflejo tiene el pretratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (bloqueadores de la ciclooxigenasa) de potencia progresivamente creciente, ácido acetilsalicílico (10 mg/100 g vía oral 48 y 24 hrs antes y el día del experimento), indometacina (2 mg/100 g i.p. 24 hrs antes y el día del experimento) y ácido meclofenámico (1.4 mg/100 g i.p. 24 hrs antes y el día del experimento). La aspirina no modificó la magnitud del reflejo, la indometacina y el meclofenamato acentuaron significativamente ($2 p < 0.002$ y < 0.005 respectivamente) la bradicardia y la hipotensión fue mayor ($2 p < 0.001$) con meclofenamato. No se observaron cambios significativos en la apnea. La atropina y la vagotomía su primieron el reflejo también en estas condiciones.

Estos resultados sugieren que la acentuación del reflejo observado con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas estaría mediada por el vago y apoyarían el rol modulador que sobre el sistema parasimpático se le ha atribuido a las prostaglandinas en el sentido que algunas de la serie E inhibirían la liberación del neurotransmisor parasimpático.

Proyecto B 1642-8534, Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

ESTUDIO DEL EFECTO DE MORFINA EN PRESION ARTERIAL, DOSIS CONVULSIVANTE Y LETAL 50 EN RATA Y O. DEGUS. (Arterial pressure, LD₅₀ and convulsive dose of morphine in rats and O. degus). T. Pelissier, P. Baraona, H. Saavedra, D. Bustamante, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El O. degus había demostrado su resistencia a varios efectos de morfina entre ellos analgesia y alteración de la actividad bioeléctrica cortical. Quisimos estudiar si esto se producía también en presión arterial media, frecuencia respiratoria, dosis convulsivante 50 y dosis letal 50 comparándolo siempre a la rata.

La modificación de la presión arterial y frecuencia respiratoria se estudió en animales anestesiados con canulación de la arteria carótida para medir la presión arterial media y traqueotomía para medir la frecuencia respiratoria mediante un neumotacógrafo, administrando las distintas dosis de morfina en forma intravenosa; para la dosis convulsivante y letal se administró la morfina subcutánea y se observó al animal continuamente durante 6 horas y luego a las 24 horas.

Nuestros resultados mostraron que en los 4 parámetros estudiados el O. degus es significativamente más resistente que la rata a los efectos de morfina. Esto podría deberse a un menor número de receptores opiáceos o menor afinidad de la morfina a ellos o a una mayor metabolización entre otros.

(Financiado por Proyecto B.1677-8534, Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile).

PARTICIPACION DEL CALCIO EN EL AUMENTO DE LOS SITIOS DE UNION DE ³H-L-GLUTAMICO, INDUCIDO POR DESPOLARIZACION (Calcium participation on the increase of ³H-Glutamic binding sites induced by depolarization). Pizarro, M., Argüeros, L. y Bustos, G. Laboratorio de Farmacología-Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, P. Universidad Católica de Chile, Santiago.

En los estudios de la unión de ³H-L-Glutámico (L-Glut) a sus receptores, se ha observado un aumento de estos por el Ca²⁺. Similar resultado se encuentra en cortes de tejido despolarizados por K⁺, y este incremento en el número de sitios está asociado principalmente, a la población de afinidad intermedia, estudiada en presencia de ácido D-Aspártico.

El objetivo de este estudio fue caracterizar el rol del Ca²⁺ en el aumento de la unión de L-Glut a sitios de afinidad intermedia, inducido por la despolarización, en cortes estriales de rata.

Los cortes se despolarizaron con K⁺; luego se prepararon membranas que se incubaron 10 min. a 30°C, en buffer Tris-HCl, pH 7,4, que contenía CaCl₂, D-Asp y ³H-L-Glut. La unión no específica se midió agregando L-Glut 0,1 mM.

El aumento de la unión de L-Glut es dependiente de la temperatura e intensidad de la despolarización. Ausencia de Ca²⁺ o exceso de Mg²⁺ inhiben este aumento. El efecto causado por la despolarización en un medio con exceso de Ca²⁺ (5 o 10 veces) no causa mayores aumentos. La remoción de Na⁺, que aumenta el Ca²⁺ celular, no incrementa la unión, aunque la despolarización, en un medio con colina, sí produce una mayor unión de L-Glut.

Estos datos sugieren que el aumento en la unión de L-Glut en tejido estriatal, es dependiente de condición despolarizante, temperatura e iones calcio. La acción de este ión no estaría asociada a su influjo, sino a un efecto a nivel de la membrana celular.

EL SULPİRIDE CONFIRMA EL SITIO DE ACCIÓN PRESINÁPTICO DE LA DOPAMINA Y POSTSINÁPTICO DE LA BROMOCRIPTINA EN EL RECEPTOR VASCULAR. (Sulpiride confirms the site of action presynaptic of dopamine and postsynaptic of bromocriptine at the vascular receptor). Prieto, J.C., Quevedo, M., Sapunar, J. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

La destrucción de la terminación nerviosa por 6-OH-DA en la rata revierte el efecto depresor de la Dopamina (DA) y no modifica la hipotensión producida por Bromocriptina (BRC). Estos hallazgos sugieren que cuando la vía adrenérgica está intacta, la acción vasodilatadora de la DA es preferentemente presináptica en tanto que la de la BRC es postsináptica. Con el objeto de allegar mayores antecedentes que confirmen el sitio de acción (pre o postsináptico) de ambas sustancias, se estudió el efecto del Sulpiride (50.0 µg/100 g i.v.) un antagonista dopaminérgico. En ratas anestesiadas con uretano al 10% (1 ml/100 g i.p.) se inyectó DA y/o BRC (3,12 a 25,0 µg/100 g i.v.) 5 minutos después del Sulpiride. Los resultados muestran que, del mismo modo que en los animales tratados con 6-OH-DA, la DA administrada después de Sulpiride eleva la presión arterial, mientras que la BRC sigue siendo hipotensora. Estos hechos confirman el sitio de acción presináptico de la DA y postsináptico de la BRC sobre el receptor de la pared vascular.-

EFFECTOS DE BRAYLINA SOBRE PARAMETROS BIOELECTRICOS DE UN EPITELIO TRANSPORTADOR DE IONES. (Effects of braylina on the bioelectrics parameters of an ion transportions epithelium). Quevedo, E.I., Einersen, M., Neumann V., Quevedo, L. Departamento Ciencias Fisiológicas, Facultad Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

El presente trabajo estudia los efectos de un derivado cumarínico, Braylina, purificado de la Pitavia punctata en el laboratorio de fitoquímica de nuestra Facultad, sobre un epitelio transportador de sodio.

Se utilizó como modelo experimental de epitelios de alta resistencia la piel ventral aislada de Pleurodema thaul. Este epitelio se montó en cámaras de lucita y se procedió a la medición de la corriente de corto circuito (CCC) y diferencia de potencial (DP) según el método de H.Ussing utilizando para ello electrodos de Ag/AgCl y calomelano respectivamente.

Dosis de 3.8×10^{-5} M, 3.8×10^{-6} M, 3.8×10^{-7} M de Braylina producen un efecto dosis-dependiente sobre DP, la cual se reduce entre 20 - 70% pero sin modificaciones significativas en los valores de CCC.

A fin de postular un posible mecanismo de acción se aplicó el "test de amilorida".

Los resultados revelan que Braylina modifica el circuito eléctrico equivalente de la piel de sapo, reduciendo en un 61% la resistencia pasiva apical (R_{Na}), en 24% la resistencia pasiva (R_{Sch}) y en un 47% el potencial de sodio (E_{Na}).

Estas modificaciones permiten explicar el efecto de la droga sobre la DP y CCC del modelo utilizado.

Proyecto DI. 20.33.23, Universidad de Concepción.

BLOQUEO ADRENERGICO DE UNA PREPARACION NERVIPIO-PIEL POR ACCION DE DOS ALCALOIDEOS DE AMARILLIDACEAE. (Adrenergic blockade on a nerve-skin preparation response by effect of two alkaloids from Amarillidaceae). *Quevedo, L., *Cárdenas, H., #Silva, M., #Bittner, M., *Dpto. Ciencias Fisiológicas, #Lab. Fitoquímica. Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Se examinó el efecto de licorina y homolicorina, alcaloides extraídos de Amarillidaceae, sobre las propiedades bioeléctricas de una preparación nervio-piel de Caudiverbera caudiverbera.

La estimulación del nervio produce una onda inicial de depolarización seguida por una onda de repolarización. Trabajos anteriores, en esta preparación, utilizando agonista y antagonistas adrenérgicos (Noradrenalina, Isuprel, Fentolamina, Yohimbina) nos llevan a concluir que estas ondas pueden considerarse como respuestas alfa y beta adrenérgicas respectivamente.

Los alcaloides licorina y homolicorina en dosis de 10^{-7} M a 10^{-5} M, produjeron un bloqueo (efecto máximo a los 60 minutos) dosis dependiente, de la onda de depolarización (bloqueo alfa) mientras que la respuesta beta permaneció inalterada.

Ambos alcaloides no bloquearon las respuestas post-sinápticas (potencial de acción) de dos preparaciones colinérgicas: ganglio simpático de Caudiverbera caudiverbera y preparación ciático-gastrocnemio de Pleurodema thaul.

Estos resultados indican que licorina y homolicorina son potentes bloqueadores de la respuesta alfa adrenérgica de la preparación neuropiel de Caudiverbera caudiverbera.

Financiado por Proyecto DI:203323 Universidad de Concepción.

INFLUENCIA DE MECANISMOS DOPAMINERGICOS EN ANALGESIA Y TOLERANCIA MORFINICA (Influence of dopaminergic mechanisms on analgesia and tolerance to morphine). Quijada, L., Tamayo, L., Contreras, E. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Diversos estudios realizados sobre la influencia de mecanismos dopaminérgicos en efectos de morfina han dado resultados contrapuestos, habiéndose descrito tanto un incremento como un antagonismo parcial en efectos agudos del analgésico como consecuencia de la combinación de dopaminérgicos y morfina. En el presente trabajo se ha estudiado la influencia de agonistas y antagonistas de dopamina sobre la analgesia morfínica y el desarrollo de tolerancia a la administración de esta última.

Los efectos analgésicos y el desarrollo de tolerancia se estudian en ratones. La analgesia se determinó por el procedimiento de Eddy y Leimbach, y la tolerancia se expresó por la disminución del efecto inducido por una dosis test de morfina en ratones previamente tratados con una dosis elevada del analgésico.

La analgesia inducida por morfina fue incrementada por la administración conjunta de apomorfina o pimozida. Tanto 1-dopa como bromocriptina no afectaron de manera significativa el efecto analgésico. La intensidad de tolerancia fue significativamente disminuida por la administración de apomorfina o pimozida, en tanto que bromocriptina la intensificó.

Si bien los resultados muestran la influencia de mecanismos dopaminérgicos en analgesia y desarrollo de tolerancia, ellos nos permiten establecer en forma precisa el papel de dopamina en los efectos estudiados.

Proyecto 20.33.13 de Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción.

EFFECTO DE LA FRACCION SOLUBLE DE UN EXTRACTO DE CENTAU - RIUM CACHANLAHUEN(MOL)ROBINSON EN RATAS HIPERTENSAS (Effect of a soluble fraction of an extract of Centaurium cachenlahuen(Mol)Robinson in hypertensive rats). Quijada, L., Torres, P., Wilkomirsky, T., Valenzuela, L. y Montes, M., Departamento Ciencias Fisiológicas y Departamento de Farmacia, Fac. de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

En un estudio previo se informó el efecto positivo del macerado de Centaurium cachenlahuen en la disminución de la presión arterial(PA)en ratas hipertensas por el método de Goldblatt un riñón(G-1R). Esta investigación fue iniciada con el objeto de identificar el o los posibles principios activos de la planta, con efecto hipotensor.

En el presente trabajo se estudió el efecto de la fracción soluble en acetato de etilo de un extracto metanólico de Centaurium cachenlahuen(EAE) que contiene compuestos químicos de tipo secoiridoide, sospechosos de tener actividad hipotensora. Se emplearon dos grupos de ratas hipertensas por el método G-1R. Un grupo de ellas ingirió (tres semanas post nefrectomía) el preparado EAE al 0.04% en agua durante una semana, como única fuente de bebida; quedando el otro grupo como testigo. La PA se determinó, pre y post tratamiento, por medición directa en la arteria femoral mediante transductor Statam Gould, bajo anestesia etérea ligera.

El preparado EAE disminuyó significativamente la PA de las ratas hipertensas, en comparación con las control. En otro grupo de ratas en que se inició la ingestión de la fracción EAE inmediatamente después de la colocación de la pinza de Goldblatt y se mantuvo el tratamiento por tres semanas, la hipertensión desarrollada fue más moderada que en las ratas testigo. En ratas normales el extracto EAE no modificó la PA.

Los resultados obtenidos permiten señalar que la fracción EAE de cachenlahuen conserva el efecto antihipertensivo del macerado en ratas experimentalmente hipertensas (G-1R). Proy. 20.74.01 Dirección de Investigación.

BLOQUEO DE LA CONDUCCION NERVIOSA Y TRANSMISION GANGLIONAR POR PENTAFLUOROFENOL(PC1F) Y SU INTERACCION CON ACIDO DITHIO NITROBENZOICO (DTNB) Y ALBUMINA. (Nervous conduction and ganglionic transmission blocked by PC1F and their interaction with DTNB and albumine). Roa, J., Cruz, F., Villena, F., Goset, C., Jofré, A., Pezo, P. y Montoya, G. Departamento de Ciencias Fisiológicas y de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

En estudios previos demostramos que el tóxico PC1F bloquea la conducción nerviosa y la transmisión ganglionar. Estos efectos son dependientes de la dosis y del tiempo de exposición. Ganglios expuestos previamente a soluciones de Cloruro de amonio, 3-4 diaminopiridina, NaI, y aumento de la concentración de calcio extracelular en la solución Ringer, muestran un retardo en el efecto bloqueador del PC1F. El objetivo de este trabajo fue estudiar si el agente oxidante DTNB y la albúmina antagonizan el bloqueo de la conducción y transmisión producido por PC1F.

El estudio se realizó en nervios ciáticos sin epineurios y en el VIII ganglio simpático del sapo *Caudiverbera-caudiverbera*; in vitro, utilizando técnicas electrofisiológicas de registro extracelular del potencial de acción compuesto (PAC).

Los resultados demuestran que el bloqueo de la conducción nerviosa producido por 3mM de PC1F no es antagonizado por DTNB ni por albúmina. En cambio la albúmina en concentración de 33 micro Molar antagonizó el efecto de bloqueo de la transmisión ganglionar de 60 micro Molar de PC1F. La albúmina recuperó el PAC no sólo si se administró previo al PC1F sino también cuando el bloqueo fue antes establecido.

De nuestros resultados experimentales concluimos que agentes oxidantes no antagonizan el efecto bloqueador del PC1F ni altas concentraciones de PC1F porque éste precipita las proteínas. Financiado por Proyecto D.I. 20.33.08.U. de Concepción.

INFLUENCIA DE MECANISMOS COLINERGICOS Y SEROTONINERGICOS EN ANALGESIA INDUCIDA POR BACLOFEN (Influence of Cholinergic and serotonergic mechanisms on baclofen induced analgesia) J. Rifo, L. Tamayo, E. Contreras. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Concepción.

Baclofén induce analgesia en diversos tests de laboratorio, pero los mecanismos de su acción así como la participación de diversos neurotransmisores en este efecto no se encuentran aclarados. En este trabajo se estudió la influencia de mecanismos colinérgicos y serotoninérgicos en el efecto analgésico de baclofén.

Para determinar la analgesia y sus modificaciones por los diversos fármacos estudiados se utilizó el procedimiento de Eddy y Leimbach en ratones.

Baclofén produjo efecto analgésico relacionado con la dosis, este efecto no fue antagonizado por la administración conjunta de naloxona. La actividad de baclofén fue incrementada por fisostigmina, mientras que atropina antagonizó. La mecamilamina resultó inefectiva. El inhibidor de la síntesis de serotonina, fenfluramina, incrementó la analgesia, en cambio p-clorofenilalanina produjo un leve aumento no significativo.

Los resultados muestran que en la actividad analgésica de baclofén participan tanto mecanismos colinérgicos muscarínicos como serotoninérgicos.

Proyecto de Investigación 20.23.13 Dirección de Investigación. Univ. de Concepción.

INTERACCION ENTRE EL BLOQUEO DE LA CAPTACION DE SEROTONINA Y LA ACCION PRESINAPTICA DE CLONIDINA SOBRE LA LIBERACION DE ³H-SEROTONINA DESDE CORTES DE CEREBELO. (Interaction between serotonin uptake blockade and the presynaptic action of clonidine on the release of ³H-serotonin from cerebellum slices). Rodríguez, J.; Pascual, J.R.; Maulén, J.; Montecinos, R. y Figueroa, H. R. Laboratorio de Farmacología, Área de Ciencias Básicas, Pont. Universidad Católica de Chile-Talca y Depto. de Salud, Facultad de Ciencias, Universidad de Talca.

Cortes de cerebello fueron preincubados con ³H-serotonina (³H-5HT) y su liberación inducida por estimulación eléctrica a 10Hz durante la superfusión con una solución Krebs-Ringer-fosfato. Se investigó el efecto de norepinefrina (NE) y clonidine sobre la liberación estimulada de ³H-5HT. NE 1µM redujo significativamente (p < 002) la liberación de ³H-5HT en presencia de fluoxetina 1 µM, un bloqueador de la captación de 5-HT. Clonidina, un agonista alfa, de acción preferencial alfa-2, en una concentración 3 µM, fue incapaz de inhibir la liberación estimulada de ³H-5HT en presencia de fluoxetina 1 µM. Sin embargo, en ausencia de fluoxetina, clonidina mostró una acción inhibitoria significativa (p < 05). Estos resultados se discuten en términos de una probable interacción funcional entre la captación de 5HT y el receptor alfa-inhibitorio presináptico en terminales serotoninérgicos de cerebello.

Financiado por el proyecto DIUC 166/85.-

INHIBICION CARDIORESPIRATORIA REFLEJA PROVOCADA POR ACETALDEHIDO. (Reflex cardiorespiratory inhibition induced by acetaldehyde). Saavedra, A., Brugere, S. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 70.000, Santiago 7, CHILE.

En comunicaciones previas hemos descrito la producción de un reflejo cardiorespiratorio consistente en bradicardia, hipotensión y apnea provocado por la inyección e.v. de acetaldehído (1.56 mg/100 g) en ratas.

La bradicardia aparece como refleja con una vía eferente vagal ya que es bloqueada por vagotomía, atropina (0.1 mg/100 g e.v.) y hexametonio (1 mg/100 g e.v.). El pretratamiento con reserpina (0.5 mg/100 g i.p.) no aumentó significativamente la bradicardia ni la hipotensión, por lo que se excluye una modulación simpática de la frecuencia cardíaca. La hipotensión aparece como secundaria a la bradicardia.

La apnea es bloqueada sólo por vagotomía persistiendo en presencia de atropina y hexametonio lo que sugiere aferencias inhibitorias mediadas por el vago.

Con el fin de estudiar la eventual ubicación de los neuroreceptores involucrados en este reflejo se inyectó acetaldehído a igual velocidad y dosis directamente en el ventrículo izquierdo sin observarse respuesta por esta vía. La inyección de acetaldehído en aurícula o ventrículo derecho produjo una acentuación del reflejo en sus 3 componentes y con una latencia menor. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los receptores involucrados en esta respuesta refleja se encuentran ubicados en el territorio vascular pulmonar, probablemente los receptores J pulmonares.

Proyecto B 1642-8534 Departamento de Investigación y Biotecas, Universidad de Chile.

INFLUENCIA DE LA 5-7 DIHIDROXITRIPTAMINA EN LA NARCOSIS POR ETANOL EN RATONES. (Influences of 5-7 Dihydroxytryptamine on the duration of ethanol narcosis in mice). Sierralta, F., Hamel, R., Muñoz, C. y Acevedo, X. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Diversos trabajos efectuados por nuestro grupo apoyan la hipótesis que la serotonina (5-HT) favorece la acción depresora del etanol en el SNC, mientras las catecolaminas parecieron ejercer un rol inhibitorio. Consecuente con lo planteado, usamos la 5-7 Dihidroxitriptamina (5-7 DHT), sustancia que reduce los niveles de 5-HT y de noradrenalina cerebrales, sin alterar los niveles de dopamina, fármaco que debería modificar el efecto del etanol. Se estudia la acción de la inyección intracerebroventricular de 5-7 DHT en la duración de la narcosis por etanol (3.75 g/kg i.p.) tanto en animales normales como tratados con 5-hidroxitriptofano (5-HTP, 60 mg/kg i.p.), p-clorofenilalanina (PCPA, 316 mg/kg i.p.), 5-hidroxitriptofol (5-OHTOL, 400 mg/kg i.p.) o alfa metil p-tirosina (AMPT, 250 mg/kg i.p.). La 5-7 DHT, 100 y 200 µg prolongaron significativamente la duración de la narcosis por etanol tanto en animales no tratados como en los que recibieron 5-HTP, 5-OHTOL o AMPT. En cambio no la modificó en los tratados con PCPA.

Estos resultados se discuten en base a la hipótesis que la NA tiende a reducir los efectos del etanol en el SNC, mientras la 5-HT los favorece.

Proyecto B.1643-8533, Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

ESTUDIO COMPARATIVO DE BIODISPONIBILIDAD DE CARBAMAZEPINA EN VOLUNTARIOS SANOS. (Comparative study of bioavailability of Carbamazepine in healthy volunteers). Saavedra, I., Passalacqua, A., Estruch, J., Galdames, D. Departamento de Bioquímica y Servicio de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se evaluó la biodisponibilidad relativa de cuatro productos comerciales (A,B,C,D) de Carbamazepina (CBZ) en ocho voluntarios sanos, de acuerdo a un esquema cruzado de tratamientos, usando el producto A como referencia.

La evaluación se llevó a cabo determinando los niveles plasmáticos del fármaco por Cromatografía Líquido-gaseosa a intervalos de tiempo hasta las 72 horas después de administrar una dosis única de 400 mg. Los parámetros evaluados fueron: constante de velocidad de absorción (K_a), tiempo necesario para obtener el nivel plasmático máximo ($T_{máx.}$), concentración plasmática máxima ($C_{máx.}$) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas Vs. tiempo (ABC).

Los resultados obtenidos para las formulaciones A,B,C y D fueron: K_a (hr.⁻¹): 0.3447; 0.5842; 0.5763; 0.3059. $T_{máx.}$ (hr.): 8,9; 5,9; 6,0; 9,5. $C_{máx.}$ (µg/ml): 3,43; 4,05; 4,19; 2,91. ABC µg/ml/hr.: 189,0; 200,7; 208,1; 153,0. respectivamente. Se encontró además una correlación ordenada entre los estudios in vivo e in vitro al estudiar la cinética de disolución de los productos. Se detectaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en la biodisponibilidad de los productos. Se comprobó la existencia de variaciones individuales en el grado de absorción de la CBZ por parte de los voluntarios, lo cual reafirma la necesidad de controlar los niveles plasmáticos del fármaco en pacientes sometidos a terapia con el fármaco.

Proyecto B-1445-8545 DIB. Universidad de Chile.

INFLUENCIA DEL AMINOTRIAZOL SOBRE LA TOXICIDAD DEL ETANOL (Effect of Aminotriazol pretreatment on ethanol toxicity). L. Tampier, C. Letelier y J. Mardones. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

En trabajos anteriores hemos mostrado que el tratamiento con el inhibidor de catalasa, 3-amino,1,2,4-triazol(AT) disminuye notablemente en la rata el tiempo de narcosis ocasionado por el etanol, pero no el del paraldehído ni del pentobarbital. Este trabajo estudia el efecto de este mismo tratamiento en la toxicidad del etanol revelado por la dosis letal.

Los experimentos se realizaron en ratas UCha adultas de ambos sexos. El AT (1 g/kg i.p.) fue administrado 1 hora antes de 70 o 110 mmole/kg de etanol i.p. y se estudió el tiempo de narcosis y el número de animales muertos a las 24 horas. En otros grupos se estudió el pretratamiento con el inhibidor de la alcohol deshidrogenasa pirazol (PI) (75 mg/kg i.p. 30 min. antes) y el de la aldehído deshidrogenasa, cianamida (CI) (10.5 mg/kg i.p. 1 hora antes).

Los resultados mostraron que el AT disminuyó significativamente el tiempo de narcosis en las ratas tratadas con 70 mmole, mientras que el PI y CI, lo prolongaron significativamente, con esta dosis no murió ningún control, ni tratados con AT o PI y murieron 3 de 14 tratadas con CI ($P < 0.05$). En ratas tratadas con 110 mmole solo se determinó la letalidad. Con esta dosis no murió ninguna tratada con AT ($P < 0.001$) mientras que la letalidad en tratadas con PI y CI no fue significativamente diferente de la del control.

Estos resultados confirman que AT acorta significativamente el tiempo de narcosis y muestran que también disminuye la letalidad del etanol.

EFFECTOS SOBRE LA DIURESIS DEL TIFLUADOM, UNA BENZODIAZEPINA CON ACTIVIDAD OPIACEA. (Renal effects of Tifluadom, a benzodiazepine with opioid activity). Ureta, H., McKay, M.L. y Huidobro-Toro, J.P. Lab. de Farmacología, P. Universidad Católica de Chile.

En nuestro laboratorio se ha descrito que los opioides modifican la diuresis. Mientras morfina produce una marcada antidiuresis, agonistas opioides con afinidad por el receptor kappa como la bremazocina, producen diuresis. Interesó estudiar el perfil farmacológico del tifluadom (T), una benzodiazepina con propiedades descritas como agonistas kappa opioides, sobre la excreción de agua y electrolitos.

La administración central o periférica de T (0.1-10 mg/kg) produce un efecto bifásico y dependiente de la dosis sobre la excreción de orina, comparado con controles inyectados con salino. Durante la primera hora de la administración de T se observa un efecto antidiurético acompañado de retención de sodio y potasio. La antidiuresis es breve ya que a las 3 horas de la inyección de T se observa en cambio diuresis acuosa que no modifica esencialmente la excreción de electrolitos. Los efectos renales de T se observan en animales controles y en ratas prehidratadas. Ambos efectos son dependiente de la dosis y bloqueados por 7.5 mg/kg naltrexona, un antagonista opioide universal. La diuresis de T no alcanza los valores máximos que se consiguen con bremazocina, y el compuesto U-50,488. Sin embargo, la antidiuresis con la dosis de 10 mg/kg es prácticamente total. Se concluye que T, a pesar de su estructura química, tiene efectos opiáceos. Se deduce además que T no es un agonista opioide kappa puro; basados en estos resultados, se propone que T tiene un perfil farmacológico mixto de un agonista opioide con propiedades mu y kappa.

Financiado en parte con proyecto 1199-84 CONICYT.

AUMENTO DE LA CONJUGACION DE MORFINA Y ESTRONA EN RATAS CON DIABETES ALOXANICA CRONICA. (Increased oestrone and morphine UDP-glucuronyltransferase activities in chronic alloxan-induced diabetic rats". Vega, P., Mancilla, J., Gaule, C. y Del Villar, E. Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La UDP-glucuroniltransferasa cataliza la conjugación con UDPGA de varias hormonas esteroideas y fármacos inactivándolos. Se estudian las alteraciones que induce la diabetes experimental crónica sobre la actividad de esta enzima en la conjugación del p-NO₂fenol (PNP), Morfina y Estrona en microsomas hepáticos de ratas machos diabéticas aloxánica y controles.

La actividad para la conjugación del PNP se encontró disminuida alrededor de un 50% a los 8 y 20 días del curso de la diabetes mientras que la glucuronización de Morfina y Estrona aumentó significativamente. Estos cambios fueron menores al cabo de 40 días. La Velocidad Máxima (V_{máx}) de la reacción del PNP disminuyó progresivamente en el curso de la diabetes, aumentando la Km. Las V_{máx} para Morfina y Estrona aumentaron en ese mismo período.

Diversas 1-4 Benzodiazepinas agregadas al sistema de incubación de los sustratos estudiados en ratas control y diabéticas produjeron efectos variados. Todos inhibieron la conjugación de la morfina siendo más potentes las BZD mas lipofílicas (80% inhibición), mientras que la conjugación de estrona resultó estimulada y la de PNP no se modificó.

Estos resultados se insertan en relación con la existencia de distintas UDPGT en los microsomas hepáticos, en las que la diabetes produce un efecto diferencial.

Financiado por Proyecto B-1526-8524 DIB., Universidad de Chile.

SENSIBILIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS MUSCARINICOS EN AURICULAS DE CORAZON DE GATO VAGOTOMIZADO. (Muscarinic cholinergic receptors sensitivity in cardiac atria of vagotomized cats). Vergara, V., Cruz, S. y Penna, M. Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 70.000, Santiago 7, CHILE.

La vagotomía crónica bilateral del gato reduce significativamente el inotropismo producido por alto voltaje y tiramina (0.3 µg/ml) tanto en músculo papilar como en aurículas aisladas. Por otra parte acetilcolina (ACh) ha demostrado poseer un efecto inótropo positivo en músculo papilar y también en aurículas aisladas bajo ciertas circunstancias. Nos pareció interesante conocer si en aurículas aisladas de gato vagotomizado se producía una supersensibilidad en los receptores postsinápticos al neurotransmisor colinérgico.

En los experimentos se registró tensión desarrollada en aurícula izquierda eléctricamente dirigida y en aurícula derecha se analizó tanto la tensión desarrollada como la frecuencia espontánea.

En aurículas de gatos con vagotomía crónica la ACh produjo un efecto inótropo (-) y cronótropo (-) más tardío y de menor magnitud que en las aurículas testigos. La atropina previa en aurícula derecha: 1) impide el efecto inótropo (-) de ACh en gatos testigos mientras que en vagotomizados invierte el efecto de ACh a un inotropismo(+), 2) antagoniza parcialmente el efecto cronótropo(-) en ambos grupos experimentales. En aurícula izquierda la atropina impidió el efecto inótropo(-) tanto en aurículas testigos como vagotomizadas. Esto permite señalar que los receptores muscarínicos involucrados en el efecto inótropo(-) tienen diferente sensibilidad que los del marcapaso sinusal.

Proyecto B 1642-8534, Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile.

CELULAS CEBADAS EN GANGLIO SIMPATICO.

(Mast cells in sympathetic ganglion).

Villena, F., Jofré, A., Goset, C., Montoya, G y Roa, J.

Departamentos de Histología y Embriología y de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Estudios morfológicos previos del VIII ganglio simpático de Caudiverbera-caudiverbera evidenciaron, junto a los componentes neuronales, una población de células cebadas más abundante de lo observable en otros niveles del sistema nervioso periférico. Ello motivó el presente estudio, con el objeto de determinar la cantidad y forma de distribución territorial de dichas células.

Se fijaron 3 ganglios con glutaraldehído y osmio y se incluyeron en Epon. El estudio morfológico se hizo con microscopía óptica e inmersión en cortes seriados de 1 micrón de grosor, teñidos con azul de toluidina al 1%.

El total de células cebadas encontradas en cada ganglio fue de 239, 203 y 218. Su proporción, respecto a las neuronas ganglionares de 1:10 a 1:13. La distribución preferente de ellas se observó cerca de neuronas y entre neuronas y vasos sanguíneos.

Dado que antecedentes previos indican que estas células contienen histamina y/o serotonina, entre otros componentes, su número importante en el ganglio y su relación estrecha con neuronas abren la posibilidad de que su rol funcional corresponda al de moduladoras de la transmisión sináptica.

Proyecto 20 33 08

Dirección de Investigación
Universidad de Concepción.

FORMULACION DE UN COMPRIMIDO DE ACCION SOSTENIDA DE TEOFILINA. (Formulation of a Sustained Action Theophylline Tablet). von Plessing R, C. Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción.- En este trabajo se formula un comprimido de acción sostenida de Teofilina empleando una resina acrílica permeable como medio retardante. El nuevo producto (A) se compara con uno comercial (B) y otro comprimido convencional (C). El perfil de disolución demuestra la diferencia de cinética de los productos, el producto (A) a las 6 hrs. ha liberado un 82%, (B) un 86,6% y (C) a la hora un 98,3%.

Se realiza un estudio de biodisponibilidad en 6 individuos aparentemente sanos. La medición se hace en saliva, ya que existe excelente correlación con niveles plasmáticos. Se observan algunas diferencias en los parámetros farmacocinéticos. La C_{max} y el t_{max} no presentan grandes variaciones entre los productos, para (A) la $C_{max} = 2,95$ mg/ml y el $t_{max} = 8,51$ hr y para (B), la $C_{max} = 3,15$ mg/ml y $t_{max} = 8,07$ hr. La fracción absorbida del producto (A) en relación a (B) es de 0,968.

Se realiza otro estudio con 2 voluntarios que ingieren 4 comprimidos de (A) con intervalo de 12 hrs. Se observa que después de la segunda dosis se alcanza nivel terapéutico plasmático equivalente a 10,12 mg/ml.

En el plateau el nivel plasmático alcanzado es de 12,45 mg/ml.

EFFECTO DE LA L-DOPA Y BENSERAZIDA SOBRE LA ACCION DEPRESORA DEL ETANOL EN RATONES NORMALES Y TRATADOS CON P-CLOROFENILALANINA O ALFAMETILPARATIROSINA. (Effect of L-Dopa and Benserazide on the depressant action of ethanol in mice normal and treated with p-chlorophenyl alanine or alpha-methylparatyrosine).

R. Yojay, X. Acevedo y C. Muñoz. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trabajos anteriores han comprobado que el efecto depresor del etanol en ratones es facilitado por la presencia de serotonina y disminuido por la noradrenalina en el SNC. No está precisado el rol de la dopamina. Con este objeto se estudió la influencia de la L-Dopa (100 mg/kg i.p.) sola o asociada a Benserazida (50 mg/kg i.p.) en la duración de la narcosis por etanol (3.15 g/kg i.p.) en ratones normales o pretratados con un inhibidor de la síntesis de serotonina (p-clorofenilalanina, PCPA, 316 mg/kg i.p.) o de catecolaminas (alfametil-p-tirosina, AMPT, 250 mg/kg i.p.). Se confirmó que la L-Dopa o la Benserazida sola no producen efecto, pero su asociación prolongó significativamente la duración de la narcosis (20.1 ± 0.64 y 30.8 ± 1.38 sin y con esta asociación respectivamente). Ambos fármacos juntos contrarrestan el efecto de PCPA en la narcosis por etanol (11.5 ± 1.72 y 19.8 ± 0.72 sin y con Dopa-Benserazida, respectivamente). Estos fármacos potencian la acción de AMPT (28.4 ± 2.05 y 47.2 ± 4.73 sin y con Dopa y Benserazida respectivamente). De acuerdo a estos resultados la dopamina parece favorecer el efecto depresor del etanol en ratones.-

Trabajo realizado con la colaboración del Departamento de Investigación y Bibliotecas, Universidad de Chile, Proyecto N° B.1643-8533.

EFFECTOS DE LA ESTIMULACION ADRENERGICA SOBRE UNA PREPARACION AISLADA DE MUSCULO CILIAR DE GATO. (Effects of adrenergic stimulation on the isolated cat ciliary muscle preparation). Zacharías, J., Guerrero, S. Departamento de Farmacología y Servicio de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Se presentan los efectos observados al aplicar sustancias adrenérgicas sobre una preparación aislada y estimulada eléctricamente de músculo ciliar de gato. Fenilefrina no modificó significativamente la tensión basal ni la amplitud de las contracciones evocadas por pulsos eléctricos. Isoproterenol (4 µg/ml) disminuyó rápidamente la tensión basal y la amplitud de las contracciones en respuesta a trenes de pulsos. Asimismo, modificó la forma de la respuesta con tráctil haciendo más rápida la fase de ascenso (dT/dt). Pulsos únicos produjeron incremento en la amplitud de las contracciones individuales así como del dT/dt. Estos efectos fueron abolidos por propranolol.

Los resultados confirman la presencia de receptores adrenérgicos beta en esta preparación, siendo muy escasa la participación de receptores alfa. La estimulación adrenérgica beta produjo efectos excitatorios (incremento de la amplitud y dT/dt), los que no han sido descritos previamente.

Proyecto D.I.B. Universidad de Chile B.2166-8514.