V REUNION ANUAL DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CIENCIAS FISIOLOGICAS

XII REUNION ANUAL DE LA SOCIEDAD DE FARMACOLOGIA DE CHILE

3, 4 y 5 de mayo de 1990
TALCA

Trabajos de incorporación

"EFECTOS DEL BAY-K 8644 SOBRE CORRIENTES IONICAS TOTALES DE FIBRA MUSCULAR DE CANGREJO DE RIO (Procambarus clarkii)". (Effects of BAY-K 8644 on total ionic currents in muscle fiber of Crayfish).

ARAQUE, A., BONANSCO, C. y BUNO, W. Laboratorio de Neurofisiología, Instituto Cajal, CSIC. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha de Ciencias de la Educación.
(Patrocinio: M. Roncagliolo P.).

La dihidropiridina (DPH) BAY-K 8644 es un agonista específico del canal de Ca de alto umbral, sostenido, tipo L.
El receptor de DHP asociado al sensor de voltaje del canal de Ca juega un rol primordial en el acoplamiento exitación contracción del músculo esquelético. Los experimentos fueron desarrollados en fibras del músculo abductor del cangrejo de río, bajo técnicas de fijación de voltaje y corriente con dos electrodos.
Se analizaron los efectos del BAY-K (10nM) sobre las corrientes totales transmembrana en situación: (a) control; (b) de bloqueo de corrientes de salida con TEA (29mM) y Apamina (0.5uM); (c) de bloqueo de corrientes de entrada con Cd (5mM); y (d) de sustitución de Ca por Ba (13.5mM).
La corriente generada por pulsos depolarizantes (> 35 mV, 50-300ms) mostró tres componentes: (i) de entrada, disminuida por Cd (Ica); (ii) de salida, transitoria, (Ik1), disminuida por Apamina; (iii) de salida, de larga duración)Ik2). Ik1 e Ik2 fueron bloqueadas con TEA. El BAY-K, incrementó Ica y modificó su dependencia de voltaje. El BAY-K potenció el efecto bloqueador del Cd. Al sustituir el Ca por Ba, la corriente de entrada aumentó; este efecto también se potenció con BAY-K. Los efectos de BAY-K, para depolarizaciones de -20mV, no se modificaron con voltajes de "holding" entre -90 y -60mV. Dadas las características de Ica y los efectos del BAY-K sobre las corrientes de entrada, se postula la existencia del canal de Ca de alto umbral e inactivación lenta o L. La acción de la Apamina sugiere la existencia de una corriente de K dependiente de Ca.

EL SISTEMA CALICREINA-CININOGENO-CININAS SANGUINEO EN LA GENESIS DE PEPSANURINA. (Kallikrein - kininogen - kinin in the generation of pepsanurin).

M. Borić P., Roblero, J., Silva, R., Hauve, J. y H.R. Croxatto.
Unidad de Regulación Neurohumoral, Facultad de Cs. Biológicas, P. Universidad Católica de Chile.

Pepsanurina (Pu) obtenida de 0,5 a 1 ml de plasma sanguíneo humano iny. i.p. en ratas bloquea de 20-30% el efecto diurético-natriurético de 0.5 ug de atriopeptina (PNA). La formación de pepsitocina, una procinina obtenida por un procedimiento similar al de Pu que contiene la secuencia aminoacídica de metil-lisil bradicinina y además la presencia en los extractos de Pu de un péptido que con RIA se comporta como bradicinina, sugieren que Pu se origina de algún o algunos cininógenos plasmáticos. Se investigó si la adición de calicreína pancreática activa (padutin) al plasma era capaz de modificar el rendimiento de Pu, cuando el plasma es posteriormente sometido al tratamiento con pepsina en la forma habitual. Se demostró que el contacto del plasma con 0.3 UI de Padutin, por una hora a 37°C, seguida de prolongada diálisis a 4°C contra agua destilada, priva a este plasma de la capacidad de liberar Pu bajo la acción de la pepsina. El plasma control (sin padutin) produjo una inhibición de la acción de ANP, sobre la excreción urinaria de H_2O, Na y K, equivalente a 33, 25, 20% respectivamente ($p<0.01$), mientras que la pretratada con calicreína no dio inhibición significativa. Estos resultados apoyan la hipótesis que el substrato del cual la pepsina libera Pu correspondería a algún cininógeno plasmático.

Financiado por Proyecto FONDECYT 642/89.

METABOLISMO ACIDO-BASE EN ESPERMATIDAS DE RATA. (Acid-Base metabolism in rat spermatids).

Juan G. Reyes y Dale J. Benos.
Instituto de Química, Universidad Católica de Valparaíso, Departamento Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y Dept. of Phisiology and Biophysics, University of Alabama in Birmingham.

Las espermatidas de rata, en ausencia de sustrato exógenos mantienen un pH intracelular de 7.31± 0.03 a un pH extracelular de 7.40. Este pH intracelular es relativamente constante a pHs externos entre 6.7 y 7.5 en ausencia y presencia de bicarbonato. En estas condiciones, las espermatidas de rata presenta un eflujo de equivalentes ácidos (o entrada de equiv. básicos), parte del cual puede ser producto de producción y transporte de Co_2 metabólico.

Adición de glucosa a 34°C, la cual produce una disminución de 0.04± 0.01 unidades de pH intracelulares, incrementa la salida de equivalentes ácidos. 50% de esta salida extra de equiv. ácidos podría ser llevada por ácido lactico, 35% por extra CO_2 producido metabólicamente y el resto, por activación de un intercambiador Na^+/H^+.

La presencia de un intercambiador Na^+/H^+ en espermatidas se puede evidenciar como inhibición por dimetil amilorida de la recuperación del pH intracelular de las células luego de una sobrecarga ácida.

Financiado por Grant GAPS 3905, Fundación Rockefeller y Proyecto D.G.I. 125.745/89, Universidad Católica de Valparaíso.

MAXIMA CAPACIDAD ANAEROBICA DE TRABAJO EN FUNCION DE LA EDAD, SEXO Y COMPOSICION CORPORAL. (Maximal anaerobic work output as a function of age, gender and body composition).

Seguedra, C., Bouchard, C. y Lagasse P. Laboratoire des Sciences de l'Activite physique. Dpt. d'Educ. Physique. Universite Laval.

El proposito de este estudio fue de describir las caracteristicas de la maxima capacidad de trabajo en funcion de la edad, el sexo y la composicion corporal en 90 niñas y 90 niños entre 8 y 18 años de edad. La maxima capacidad de trabajo (MWO) fue determinada en la musculatura extensora de rodilla mediante una maquina de fuerza y la aplicacion de test de extensiones de 10, 30 y 90 segundos diseñados especialmente para este proyecto. La composicion corporal fue determinada por metodo hidroestatico y el volumen de la masa muscular del cuadriceps fue determinada mediante determinacion antropometrica corrigida segun el indice de grasa. MWO aumenta progresiva y significativamente durante este periodo de edad en los hombres pero no en las mujeres. Los hombres presentan significativas diferencias en cifras absolutas y relativas (P <0.05) despues de los 13 años de edad en comparacion con las mujeres. Estos valores se situaron entre 25 y 30 Joules/cm2 en los hombres entre los 13 y 18 años y entre 16 y 22 Joules/cm2 de masa muscular en las mujeres.
En conclusion, la maxima capacidad anaerobica de trabajo durante el crecimiento aumenta en funcion de la edad y esta caracteristica es mas evidente en los hombres tanto en cifras relativas como absolutas.
La capacidad anaerobica es dependiente de la edad y de los procesos de maduracion durante el crecimiento fenomeno que no se observa en la maxima capacidad aerobica en el ser humano.

EFECTOS DE P-CLOROFENILALANINA SOBRE LAS CONDUCTAS INDUCIDAS POR APOMORFINA Y ANFETAMINA EN GATOS ADULTOS. (Effects of p-chlorophenylalanine on the behaviors induced by apomorphine and amphetamine in adult cats). Briones, C., Gómez, A., González, M. y Motles, E. Depto. de Ciencias Preclínicas y Depto. de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile.

El objetivo de este trabajo fue analizar los efectos de la depleción de serotonina sobre las conductas inducidas en gatos adultos por apomorfina y anfetamina. Se compararon las conductas evocadas por estas drogas antes y después de bloquear la triptofano hidroxilasa con p-clorofenilalanina. En 14 gatos se inyectó en días diferentes apomorfina (2 mg/kg s.c.) y anfetamina (5 mg/kg s.c.). La p-CPA se administró i.p. 100 mg/kg diario por tres días. Las conductas registradas y cuantificadas fueron: motilidad, estado de alerta, temor, indiferencia, olfación y movimientos laterales de cabeza. El análisis bioquímico de los núcleos del rafe y caudado revelaron una caída de la concentración de serotonina equivalente al 77 % del valor control.

La depleción de serotonina produjo modificaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) de la motilidad, temor y movimientos laterales de cabeza en los gatos tratados con anfetamina y sólo de la conducta de indiferencia en los gatos que recibieron apomorfina. Se concluye que la serotonina juega un papel modulatorio en algunas conductas inducidas por anfetamina, especialmente motilidad. El papel que juega en las conductas evocadas por apomorfina es menos conspicuo y sólo la conducta de indiferencia fue modificada por cambios en la concentración de serotonina.

Proyecto 1088-89 FONDECYT.

ESTUDIO CONDUCTUAL DEL SISTEMA SENSORIAL DE LAS VIBRISSAE EN RATA. (Behavioral study of the vibrissae sensory system in the rat). Guic-Robles, E. Esc. de Psicología, Pontificia Univ. Católica de Chile y Depto. Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, U. de Chile. (Patrocinio: Luis Robles).

Recientemente desarrollamos un procedimiento de discriminación conductual para estudiar las capacidades sensoriales de las vibrissae en las ratas. Este procedimiento se uso para determinar que las ratas pueden discriminar entre dos grados de rugosidad detectando los estímulos solo con las vibrissae (Behav. Br. Res.,39, 285-289, 1989). Posteriormente determinamos que la capacidad de este sistema sensorial para analizar claves complejas es dependiente de su representación en la corteza somatosensorial primaria. Y que, por otra parte, esta área cortical no es esencial para realizar la discriminación cuando la información sensorial es detectada por otros receptores somatosensoriales. En el presente experimento se estudió si existe diferencia en la rapidez de aprendizaje de ratas que tienen vibrissae alineadas en una columna vs. en una fila. Los sujetos fueron entrenados en la tarea mencionada usando sólo 3 vibrissae del lado derecho del hocico. En un grupo (N=5) se dejó una columna (las vibrissae C1, C2, C3) y en el otro grupo (n=5) una fila (B2, C2, D2). El grupo de la Columna aprendió significativamente más rápido que el de la Fila y ambos se demoraron mas que las ratas entrenadas con todas las vibrissae. Estos resultados conductuales son coherentes con características anátomofisiológicas descritas para este sistema, que se discutirán.

FONDECYT 0133, DIUC 89068.

NEURONAS RELACIONADAS CON LA MOTILIDAD OCULAR EN EL NUCLEO ROJO DEL GATO. (Ocular motility related neurons in the red nucleus of the cat). Leiva, J. Departamento Preclínicas, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Oriente, Universidad de Chile.

Las neuronas relacionadas con la motilidad ocular se encuentran ubicadas de preferencia en estructuras motoras del SNC. El Núcleo Rojo (NR) está relacionado con la respuesta de giramiento y orientación en el gato, sin embargo, no existe información sobre su vinculación con los movimientos oculares. La presente serie experimental busca poner en evidencia neuronas relacionadas con la motilidad ocular en el NRp.

Se ha empleado 10 gatos adultos. Mediante procedimientos quirúrgicos, cada animal fue convertido en una preparación espinal. Una mezcla analgésica 40 % de N2O y 60 % de O2 sostuvo la respiración. Microelectrodos de Tg, guiados por estereotaxia, descendieron hacia sendos NRp. Técnicas electrofisiológicas permitieron registrar el EOG, EEG y la actividad unitaria neuronal simultáneamente.

De 40 células registradas en la región Parvicelular del NRp, sólo 6; 15 % mostraron estar relacionadas con la motilidad ocular espontánea. Se encontraron neuronas unidireccionales, bidireccionales y relacionadas con los movimientos nistagmoídeos. Todas muestran significativos coeficientes de correlación entre su actividad unitaria y los movimientos oculares. Probablemente estas neuronas, en conjunto con otras distribuídas en núcleos motores vecinos, participan en la organización de los movimientos oculares.

Proyecto FONDECyT 89 - 1078.

LA ESTIMULACION SENSORIO-MOTORA MODIFICA EL ARBOL DENDRITICO BASAL EN NEURONAS PIRAMIDALES DE RATAS DESNUTRIDAS. (Sensory-motor stimulation modifies the basal dendritic tree in pyramidal neurons of undernourished rats). Pascual, R. y Fernández, V. Departamento de Kinesiología Sede Maule, Pontif. Universidad Católica de Chile; y Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Numerosos estudios señalan que tanto la estimulación como la deprivación polisensorial producen cambios en el patrón de diferenciación dendrítica en pirámides neocorticales. Por otra parte, se ha observado que la desnutrición interfiere en este proceso ontogenético produciendo un notable retraso en la citodiferenciación neuronal, similar al evidenciado en condiciones de deprivación sensorial. Dado que tanto la estimulación como la nutrición actúan de manera interrelacionada, resulta de gran interés evaluar probables modificaciones estructurales compensatorias a nivel dendrítico basal en neuronas piramidales de la corteza visual de ratas desnutridas y, simultáneamente, sometidas a estimulación sensorio-motora.Para tal efecto se formaron, aleatoriamente, 9 camadas experimentales con un total de 84 ratas Sprague-Dawley recién nacidas, manejando la variable nutricional de acuerdo a la modificación del tamaño de la camada; a su vez, estos sujetos fueron sometidos a grados variables de estimulación sensorio-motriz entre los días 5 y 21 de vida postnatal. El día postnatal 22 fueron sacrificados los sujetos machos (n=41) y sus cerebros procesados por el método de Golgi-Cox-Sholl. Se evaluó morfométricamente el árbol dendrítico basal y número de segmentos por neurona. Los resultados obtenidos indican que las ratas desnutridas y estimuladas presentan un desarrollo dendrítico significativamente mayor (p 0.01, ANOVA-test) que las crías no estimuladas. En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que una rica interacción sujeto-ambiente compensa, en parte, el retraso maduracional dendrítico producido por la desnutrición.

FONDECYT 0185-88 DTI B-2675-8935

Comunicaciones libres

ROL DEL Ca^{++} EN LA RELAJACION DEL MUSCULO LISO DE TRAQUEA DE RATA PRODUCIDA POR EL DERIVADO DE P-HIDROXIACETOFENONA (SG_1). (Role of Ca^{++} on rat trachea smooth muscle relaxation produced by the p-hydroxyacetophenone (SG_1) derived).

Araya, B., Depix, M.S., Bravo, J. y Alvarez A.

Departamento de Cs. Biológicas, Universidad de Antofagasta.

El tejido muscular de diferentes organismos y las distintas células y órganos dentro del mismo organismo, pueden tener macanismos moleculares diferentes que se ocupan de regular el proceso contráctil y la relajación correspondiente. En todos estos sistemas, el ión calcio juega un papel regulatorio clave.

Evidencias anteriores han demostrado que el mecanismo de acción del metabolito secundario SG_1, es mediado por el sistema beta adrenérgico-adenilato ciclasa, con aumento de los niveles intracelulares de AMPc, lo que produce relajación de la musculatura lisa de tráquea y arteria aorta de rata.

Estos resultados nos ha motivado a estudiar el efecto relajador del metabolito en presencia o ausencia del ión calcio, comparándolo con el compuesto de referencia salbutamol.

Se evaluó mediante poligrafía, en cinta de tráquea de rata en baño de órgano con solución Tyrode a 37°C, burbujeada constantemente con O_2 CO_2 (95 y 5 %) la acción del SG_1, en solución libre de calcio, con EGTA, Nifedipina y en presencia del Ionóforo de calcio A23187. Utilizando como compuesto de referencia Salbutamol, agonista beta adrenérgico de acción broncodilatadora conocida.

Los resultados indican que la acción relajadora del SG_1 no se altera en presencia o ausencia de calcio, efecto similar al observado con el agonista de referencia.

De acuerdo a estas evidencias preliminares, podemos concluir que la ausencia del ión calcio (Tyrode libre de calcio), además de la acción de quelantes de calcio como EGTA, y bloqueadores de canales de calcio, como Nifedipina, y la presencia de agentes que incrementan el calcio citosólico, como el Ionóforo A23187 no afectan la relajación del músculo liso de tráquea de rata producida por SG_1 y el agonista beta adrenérgico Salbutamol.

FINANCIAMIENTO : DGIEXAT U. de Antofagasta.

ACCIONES DE ADENOSINA Y ALGUNOS ANALOGOS SOBRE LA RESPUESTA CONTRACTIL DE VEJIGA DE RATON (Actions of adenosine and some analogs on the contractile response of the mouse urinary bladder).

C.G.Acevedo, J.Escalona, M.Villar, E.Contreras. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Concepción.

En tejidos en los cuales el ATP funciona como cotransmisor existen evidencias de la existencia de receptores purinérgicos P_1, probablemente del subtipo A_1 en las terminaciones nerviosas. En vejiga urinaria del ratón se ha demostrado la existencia de mecanismos purinérgicos responsables de la respuesta motora resistente a la atropina. En este trabajo estudiamos la posibilidad de que estas respuestas se encuentren sometidas a modulación por adenosina proveniente del ATP liberado.

Se trabaja con vejiga de ratones la que es ubicada en un baño de órgano aislado con un sistema que permite registrar su respuesta a la estimulación transmural y al agregado de diversos agentes contráctiles. Los registros son isométricos y los parámetros de la estimulación eléctrica son 70 V, 1 ms y 0.1, 0.5, 1, 5 Hz.

Se aprecia que la administración de diversos agonistas purinérgicos a la preparación reducen la intensidad de las contracciones producidas por estimulación transmural. El orden de potencia inhibitoria es R-fenilisopropil adenosina> ciclohexil adenosina>N-etilcarboxamida adenosina> adenosina> S-fenilisopropil adenosina, lo que hace suponer que se trata de efectos inducidos por estimulación de receptores A_1. Las respuestas contráctiles inducidas por ATP exógeno son inhibidas con un rango de potencia propio de receptores A_2.

Proyectos Fondecyt 0699-89 y 20.33.52 de Dirección de Investigación, Universidad de Concepción.

CARACTERIZACION DE LAS NEURONAS INMUNOREACTIVAS A RECEPTORES COLINERGICOS NICOTINICOS (nCHr) EN LA CORTEZA CEREBRAL. (Characterization of nACHr immunoreactive neurons in the cerebral cortex).

Bravo H., Karten H.J., Department of Neurosciences School of Medicine University of California, San Diego.

La inervación colinérgica de la corteza cerebral de la rata proviene de neuronas del mesencéfalo, prosencéfalo e intrínsecas corticales. Las terminales de estas neuronas interactuan con receptores tanto nicotínicos como muscarínicos. Se sabe que la distribución de estos receptores se localiza en diferentes capas de la corteza. En el presente trabajo hemos individualizado las neuronas inmunorectivas a nACHr utilizando anticuerpos monoclonales e inmunohistoquímica en secciones flotantes . Alternativamente mediante doble marcación con microesferas de latex con rodamina e inmunohistoquímica, se determinó las vias en las cuales algunas neuronas colinoceptivas participan. El análisis microscópico demostró que las neuronas inmunorectivas a nACHr es una población heterogénea constituida por neuronas piramidales de capas V y II-III, además de pequeñas neuronas de capa I, fusiformes de capa VIb y redondas de capas II-V. Los experimentos de doble marcación demostraron que la proporción de las neuronas piramidales nACHr positivas (15-20%) proyectan a estructuras subcorticals (colículo superior,nucleos pontinos y neoestriado) y sólo una pequeña cantidad(menos del 1%) lo hace a otras regiones de la corteza cerebral.

Estos resultados sugieren que la acción principalmente exitatoria, que se ha descrito para las terminales colinérgicas en este caso sobre las neuronas piramidales de la corteza cerebral , sería mas significativa para el output cortico-subcortical que para el cortico-cortical.

LOCALIZACION DEL NEUROPEPTIDO CGRP EN AFERENCIAS VISCERALES DE GATO. (Calcitonin-gene related peptide in visceral afferents of the cat).

Torrealba, F. y León, J., Departamento de Ciencias Fisiológicas, Fac. Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El neuropéptido CGRP ha sido postulado como neurotransmisor en vías centrales relacionadas con funciones viscerales en ratas. Quisimos estudiar en gatos la posible existencia de CGRP en aferencias viscerales periféricas, particularmente en aquellas originadas en los receptores carotideos. Para ello utilizamos gatos normales sometidos a procedimientos para evidenciar CGRP por métodos inmunocitoquímicos, usando un anticuerpo policlonal (Peninsula Lab.) y revelado indirecto usando peroxidasa y diaminobenzidina. Encontramos arborizaciones terminales intensamente positivas para CGRP en el cuerpo y seno carotideos. Asimismo, la mayoría de las neuronas del ganglio petroso y una minoría de neuronas del ganglio nodoso fueron positivas. En el sitio de terminación central de esas aferencias, el núcleo del tracto solitario (NTS), se encontró una intensa marcación en terminales axonales en los subnúcleos comisural, medial rostral, dorsal, intermedio, intersticial y gelatinoso. No hubo tinción de somas en el NTS, ni de axones en los subnúcleos ventral, ventrolateral y medial caudoventral. Estos hallazgos sugieren que al menos una parte de los axones positivos para CGRP en el NTS provienen de aferencias periféricas.

Financiado por proyecto FONDECYT 317/88.

EFECTO DE LA TEMPERATURA CORPORAL SOBRE LA ACTIVIDAD QUIMIORRECEPTORA CAROTIDEA. (Effect of body temperature on carotid chemoreceptor activity). Loyola, H., Fadic, R., Cárdenas, H., Larraín, C. y Zapata, P. Laboratorio de Neurobiología, Universidad Católica de Chile.

Dado el efecto determinante de la temperatura sobre la actividad quimiorreceptora de cuerpos carotídeos superfundidos in vitro, interesa estudiar dicho efecto sobre la frecuencia de descarga de las fibras quimiosensoriales (fx) de cuerpos carotídeos in situ, a fin de analizar su posible participación en la hiperventilación hipertérmica.

En 15 gatos anestesiados con pentobarbitona, se determinó: volumen corriente, frecuencia respiratoria, volumen minuto inspiratorio, frecuencia de suspiros y PETCO2. Se seccionó uno o ambos nervios carotídeos y se registró fx del cabo distal de uno de ellos, luego de barodenervar el seno carotídeo ipsilateral. Se estudió los efectos de las variaciones de la temperatura rectal entre 36 y 41º C.

Las alzas térmicas provocaron hiperventilación pulmonar y alveolar, aunque atenuada en los animales con neurotomía carotídea bilateral. Pese a la caída progresiva de la PETCO2 causada por la elevación térmica, fx no varió significativamente (en la mayoría de los gatos) o bien aumentó en forma correlativa con la temperatura. La exposición breve a 100% O2 silenció transitoriamente la actividad quimiosensorial, a todas las temperaturas estudiadas.

Se concluye que el alza progresiva de la temperatura corporal produce un aumento correlativo de la actividad quimiosensorial, que predomina o se cancela con la disminución proporcional de dicha actividad que debiera producir el incremento concomitante de la ventilación alveolar. En el animal con los nervios intactos, el aumento de la actividad quimiosensorial evocado por alza térmica podría contribuir a desencadenar la hiperventilación pulmonar hipertérmica.

(Financiamiento: FONDECYT, DIUC y Fund. Gildemeister)

CAMBIOS EN EL CONTENIDO Y EN LA LIBERACION DE NOREPINEFRINA EN OVARIO POLIQUISTICO DE RATA * (Changes in norepinephrine content and release from polycystic ovary). Lara H. y Ferruz J. Depto. Bioquímica y Biología Molecular Fac. Cs. Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile

El ovario poliquístico (PCO) se caracteriza por una detención del desarrollo folicular y un aumento en los niveles plasmáticos de esteroides sexuales (especialmente andrógenos). Aún no están claros los mecanismos involucrados en esta patología. Ya que en trabajos anteriores hemos descrito que el ovario recibe influencias nerviosas simpáticas que controlan el desarrollo folicular y estimulan la secreción de esteroides; hemos estudiado si estas influencias nerviosas están modificadas en el PCO. Para inducir el PCO se inyectó una dosis única de Valerato de Estradiol (2 mg/rata). Después de 30-60 días de la inyección, las ratas presentaron una disminución en el peso de los ovarios y perdieron su ciclicidad normal (Estro constante, característico de PCO). Los niveles de norepinefrina del ovario aumentan con respecto a ratas en distintas etapas del ciclo estral. La liberación de 3H-NE inducida por estímulo eléctrico (80 V, 2 mseg, 10 Hz) está aumentada, efecto que se aprecia claramente al comparar la liberación inducida por estímulo eléctrico en presencia de tetraetil amonio (bloqueador de la salida de potasio).
Estos cambios sugieren que durante el PCO hay un aumento en la actividad simpática que podría estar involucrada en el aumento de los niveles de esteroides sexuales descritos en el PCO.

(*) Financiado por DTI 2750-8822; The Rockefeller Foundation y Fondecyt 90-1001.

CAMBIOS AGUDOS EN LA VELOCIDAD DE RELAJACION DEL SOLEO PROVOCADOS POR ESTIMULACION INDIRECTA (Transient changes in half-relaxation time of the soleus muscle induced by indirect stimulation). Ramirez B.U. Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La estimulación crónica provoca cambios importantes en las características contráctiles de los músculos esqueléticos. Usando un patrón de estimulación adecuado, el sóleo denervado se transforma en un músculo rápido en menos de 30 días. Aquí se describe que una estimulación corta (pocos minutos) también provoca cambios importantes en algunas características contráctiles.

Los sóleos de 7 ratas adultas anestesiadas se estimularon indirectamente y se registró la tensión isométrica desarrollada. El protocolo de estimulación fue el siguiente: 5 seg a 2 Hz; 15 min con trenes de pulsos a 30 Hz (50 ms de duración 5 trenes/segundo); 5 seg a 2 Hz.

Al final de los 15 min de estimulación tetánica el músculo desarrolló alrededor de 60% de la tensión tetánica inicial. La tensión de la sacudida también era significativamente menor que la inicial. El tiempo de contracción no se alteró, pero el tiempo de media relajación disminuyó significativamente (67% del control). Estas alteraciones revertían en 60 min de reposo.

Los resultados muestran que la estimulación aguda provoca cambios en las características contráctiles del sóleo. El tiempo de relajación depende de la disminución de calcio en el citosol y de las características de la miosina. Es improbable que haya cambios moleculares en la miosina en sólo 15 min, pero la estimulación fatigante podría haber modificado la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Una menor salida de calcio frente a cada estímulo podría explicar los resultados obtenidos.

Se agradece el financiamiento de Laboratorio Lafi.

IDENTIFICACION EN VESICULAS SINAPTICAS DE CORTEZA CEREBRAL DE LIGANDOS ENDOGENOS PARA EL RECEPTOR NMDA (Identification in brain cortex synaptic vesicles of endogenous ligands for the NMDA receptor). Villanueva, S., Fiedler, J.* y Orrego, F. Depto. Fisiología y Biofísica, Fac. Medicina, U. de Chile, y *Lab. Farmacología Bioquímica, Fac. Cs. Biológicas, P. U. Católica.

Se estudió la presencia, en vesículas sinápticas (VS) altamente purificadas de corteza cerebral de rata, de ligandos endógenos para el receptor de tipo N-metil-D-aspartato (R.NMDA). Como sistema de detección se usó la unión de 50 nM (^{3}H)-L-glutamato a los R.NMDA presentes en densidades postsinápticas de cerebro total.

Las VS tienen un alto contenido de ligandos endógenos para el R.NMDA, los que se fraccionaron por: a. Filtración en Sephadex G-10, en donde coincidieron con un estándar interno de (^{3}H)-glutamato, y b. Por 3 sistemas diferentes de electroforesis de alto voltaje, en los cuales los ligandos endógenos coincidieron con estándares de glutamato y de aspartato, pero no con ácidos homocisteico, cisteico, quinolínico, cisteinsulfínico, homocisteinsulfínico, N-acetilaspartilglutámico, o con S-sulfocisteina o sulfoserina, sustancias que existen en el cerebro y que tienen alguna afinidad por el R.NMDA.

(Trabajo apoyado por FONDECYT y por DTI, Univ. de Chile).

EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE ESCOPOLAMINA SOBRE CONDUCTAS EVOCADAS POR APOMORFINA Y ANFETAMINA EN GATOS. (Effects of scopolamine administration on the behaviors induced by apomorphine and amphetamine in cats). Acuña, C., Tetas, M., Gómez, A. y Motles, E. Departamento de Ciencias Preclínicas y Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile.

El objetivo de este trabajo es el de evaluar si el sistema colinérgico juega un papel modulatorio sobre las conductas producidas en gatos por administración de apomorfina y anfetamina. En 11 animales se estudiaron las conductas inducidas por apomorfina (2 mg/kg s.c.) y anfetamina (5 mg/kg s.c.), antes y después de bloquear los receptores muscarínicos mediante la inyección de escopolamina (0.1 mg/kg s.c.). Esta última dosis fue escogida como resultado de un estudio dosis-respuesta previo.

Las conductas evaluadas fueron: motilidad, indiferencia en relación al observador, olfateo, temor, movimientos, de cabeza y alucinaciones. En los gatos que recibieron escopolamina y apomorfina se observó un aumento de la conducta de indiferencia, temor y alucinaciones y una disminución de la motilidad olfateo y movimientos de cabeza. En los animales tratados con escopolamina y anfetamina se observó disminución de las conductas de indiferencia y motilidad, registrándose en cambio un incremento del olfateo, movimientos de cabeza y temor. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0.05$) y demuestran que algunas conductas producidas por las drogas analizadas son moduladas por el sistema colinérgico.

Proyecto Nº 1088-89 de FONDECYT.

SEROTONINA (5-HT) PLASMATICA: SU CONCENTRACION NO ES MAYOR EN CIRCULACION PORTAL QUE SISTEMICA. (Plasma serotonin: its concentration is not higher in portal than in systemic circulation). Aranda, E., Pereira, J., Pérez, M., Mezzano, D. Departamento de Hematología, Escuela de Medicina, Universidad Católica.

5-HT es sintetizada y liberada por las células enterocromafines del tubo digestivo; se postula que una fracción alcanza la circulación porta siendo metabolizada en la microvasculatura del hígado y pulmón en competencia con las plaquetas, que captan activamente la amina desde el plasma y constituyen el mayor reservorio y sitio de transporte de la 5-HT sanguínea. Se ha postulado la existencia de un gradiente de concentración plasmática de 5-HT entre las circulaciones portal y sistémica, aunque no se ha demostrado, en parte por la baja concentración de 5-HT en el plasma y la dificultad técnica de su medición.
En ratas no estimuladas se extrajo sucesivamente sangre de venas porta y cava inferior en EDTA, PGE1 e imipramina, a 4ºC. Se obtuvo plasma libre de plaquetas, y la 5-HT se extrajo con $HClO_4$ para su medición por HPLC con detección electroquímica. En otro grupo se midió 5-HT plaquetaria.

	Vena Porta	Vena Cava Inf.	p
Plasma (n=23) (ng/ml)	3.8 ± 1.8	3.4 ± 1.7	N.S.
Plaquetas (n=13) ($\mu g/10^9$ plaq.)	1.1 ± 0.28	1.1 ± 0.35	N.S.

No se demuestra una gradiente de concentración de 5-HT plasmática entre ambas circulaciones. Los niveles registrados son muy bajos, y podría pesquizarse una diferencia estimulando la secreción de 5-HT. Como se esperaba, la concentración plaquetaria de 5-HT es similar en ambos territorios. (FONDECYT 421-88).

RESPUESTA PRESORA A NOREPINEFRINA DURANTE EL CICLO ESTRAL DE LA RATA: RELACION CON LA PRODUCCION VASCULAR Y RENAL DE PGE_2 Y PGF_2 alfa. (Pressor responses to norepinephrine during the rat estrus cycle: Relationship to vascular and renal PGE_2 and PGF_2 alfa production). B. Zamorano. Depto. Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

Se ha demostrado que estrógenos y progesterona modifican el metabolismo de PGE_2 y F_2 alfa, y que ambas PGs tienen una acción antagónica sobre la reactividad vascular (RV). En consideración que los niveles de estos esteroides fluctuan durante el ciclo ovárico, se investigó, en cada etapa del ciclo estral (CE), si estas variaciones afectaban la respuesta vasomotora a norepinefrina (NE), y su posible relación con los niveles vasculares y renales de PGE_2 y F_2 alfa.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley normotensas (RNT, n=32) e hipertensas experimentales (RHE: Goldblatt 1, n=32). El CE se controló por análisis citológico vaginal diario. La presión arterial (PA) se determinó por método directo. Una vez establecida la PA basal, se midió la respuesta presora a la misma dosis de NE (0.4 µg/100 gpc). La concentración de PGE_2 y F_2 alfa en plasma, médula renal (MR) y orina se determinó por radioinmunoensáisis, previa extracción y separación cromatográfica.

Los resultados demuestran que: 1) hay mayor sensibilidad vascular a NE durante el período de diestro-proestro del CE de RNT y RHE (46% y 55% sobre el nivel basal, respectivamente). 2) durante este mismo período disminuyen los niveles de PGE_2 y aumentan los de PGF_2 alfa en plasma, MR y orina ($p < 0.001$). 3) estos cambios son mayores en RHE que en RNT.

Se postula que modificaciones de los niveles tisulares de PGs afectarían la RV a agentes presores durante el CE de la rata.
(Financiado FONDECYT-1131)

CALICREINA URINARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA. (Urinary kallikrein in patients with chronic heart failure). Guarda, E., Corbalán, R., Croxatto, H.R., Silva, R. y Albertini, R. Dpto. Enfermedades Cardiovasculares, Fac. Medicina y Dpto. Ciencias Fisiológicas, Fac. Ciencias Biológicas, P. Universidad Católica de Chile.

El sistema calicreína/cininas participa en la regulación de la función excretora del riñón y está involucrado en la hipertensión arterial. Se desconoce su papel en la Insuficiencia Cardíaca (IC), en la cual está disminuida la capacidad para excretar sodio y agua, a pesar de estar elevados los valores plasmáticos del Péptido Natriurético Auricular.

Para estudiar la posible participación de este sistema enzimático en la IC, se estudiaron 12 pacientes (pts) con IC crónica CF II-III, 5 pts en CF IV y 10 controles sanos. La cantidad de calicreína excretada por la orina (CU) se midió por el método amidásico, utilizando como sustrato un tripéptido cromogénico.

Los resultados se expresan como promedio ± SEM de la cantidad de CU (nmol/min) en el total de orina de 24 hrs.

controles	1148 ± 200
pts CFII-III	622 ± 71*
pts CF IV	143 ± 47*#

* = $p < 0.01$ vs controles. # = $p < 0.05$ vs CF II-III

Estos resultados sugieren que la significativa disminución de la CU en pacientes con IC, la que se hace más intensa a medida que empeora la capacidad funcional, pudiera ser una de las causas de la anormal retención de agua y sodio que se observa en esta patología.

Financiado por FONDECYT 383/88.

DISTRIBUCION DIFERENCIAL DE SUBTIPOS DE SITIOS DE UNION PARA PEPTIDO NATRIURETICO AURICULAR (ANP) EN PLACENTA Y CORDON UMBILICAL HUMANO. (Differential distribution of subtypes of binding sites for atrial natriuretic peptide (ANP) in human placenta and umbilical cord). Salas, S.P., Power, R.F., Singleton, A., Wharton, J., Polak, J.M., y Brown, J. Departamento de Histoquímica, RPMS, Londres, y Laboratorio de Fisiología, Cambridge, Gran Bretaña.

Se ha demostrado niveles elevados de ANP en sangre de cordón umbilical humano, siendo los del lado arterial mayores que en el lado venoso; por otra parte, existen evidencias que sugieren que ANP puede tener un papel en regular el flujo placentario, lo que estaría apoyado por la existencia de sitios de unión específicos para ANP en membranas de placenta. El objetivo del presente trabajo fue el de estudiar la localización de sitios de unión para ANP tanto en placenta como en cordón umbilical humano, usando la técnica de autoradiografía *in vitro*.

Secciones de tejido placentario y de cordón umbilical fueron incubadas en buffer fosfato conteniendo concentraciones crecientes de [^{125}I]-ANP. Secciones adyacentes se incubaron con igual cantidad de péptido marcado más 1µM ANP frío. Para estudiar la existencia de sitios de clearance metabólico del péptido, se usó un análogo de ANP, el C-ANP, el cual se une en forma específica sólo a los sitios de clearance.

[^{125}I]-ANP se unió en forma intensa y reversible a la íntima de arteria y vena umbilical con constantes de disociación de 0.58±0.19 y 1.24±0.51 nM, respectivamente. No se observó unión específica en la media de ambos vasos. También se observó unión específica en ramas intraplacentarias del cordón umbilical y en la región de la decidua. 1µM de C-ANP desplazó en aproximadamente un 70% la unión en la íntima de arteria umbilical y en la decidua, pero no desplazó la unión de la vena umbilical.

En conclusión, los resultados del presente trabajo demuestran la existencia de sitios de unión específicos para ANP en la íntima de arteria umbilical y en la decidua, con características distintas a los observados en vena umbilical. Los sitios de unión descritos en arteria umbilical y en la decidua son consistentes con la existencia de receptores de clearance para ANP y podrían explicar la diferencia arterio venosa observada en los niveles de ANP circulantes en sangre de cordón umbilical.

IDENTIFICACION DE UN SISTEMA Na-DEPENDIENTE PARA EL TRANSPORTE DE HIPOXANTINA EN LA PLACENTA DE COBAYO. (Identification of a Na-dependent hypoxanthine transport system in the guinea-pig placenta). Barros, L.F. y Yudilevich D.L. King's College, University of London. London WB 7AH. England.*

La hipoxantina es una nucleobase endógena esencial para el metabolismo placentario y para el desarrollo fetal. En este trabajo se estudió el transporte de (3H)hipoxantina en la placenta de cobayo (anestesiado con Nembutal 25 mg/Kg i.v.) perfundida "in situ" (3 ml/min) con solución de Krebs modificada [1]. Un bolo conteniendo (3H)hipoxantina y (14C)sacarosa (marcador extracelular) fué inyectado en la arteria umbilical. Inmediatamente se recolectaron 20-25 alíquotas del eflujo venoso en un minuto. La captación (%) placentaria de (3H)hipoxantina fue 61 ± 2 (ES,n=10) en condiciones control. Cuando el Na del perfusado fué reemplazado equimolarmente por Tris se observó una menor captación, 41 ± 3 (n=10). Inhibición de la captación de (3H)hipoxantina se observó en presencia de hipoxantina (65%), adenina (43%), guanina (50%), adenosina (45%) y papaverina (40%) en tanto no hubo inhibición por uridina, ni tampoco por los inhibidores del transporte de nucleósidos NBMPR y dipiridamol [2]. La captación de (3H)uridina fué inhibida por uridina (74%), NBMPR (59%) y dipiridamol (59%) pero no por hipoxantina, adenina o papaverina. Estos resultados demuestran, en la membrana interfase entre sangre fetal y placenta, la presencia de: a. Un transportador de hipoxantina diferente del transportador de nucleósidos. b. Un sistema transportador de hipoxantina dependiente de Na.

1. Wheeler, C.P.D. and Yudilevich D.L. J. Physiol. (London) 405: 511-526, 1988.
2. Plagemann, P.G.W., Wohlhueter, R.M. and Woffendin C. Biochim. Biophys. Acta. 947: 405-443, 1988.
Se agradece ayuda financiera del Wellcome Trust, U.K.
* Dirección actual de los autores: Departamento de Fisiología y Biofísica, Universidad de Chile. Casilla 70055. Santiago. Chile.

COMPARACION DE LOS FLUJOS DE K^+ Y MANITOL EN MUCOSA DE COLON DESCENDENTE DE OVINO Y BOVINO. (Comparison of Rb^+ and mannitol flux across ovine and bovine descending colonic mucosa). Goecke, I. A. y Naftalin, R. J. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina Universidad de Chile y King's College London. (Patrocinio: E.T. Marusic).

La osmolaridad de las heces de bovinos es menor que la de otros animales terrestres, debido a un mayor contenido de agua y menor concentración de K^+. Al comparar el transporte de Rb^{86} *in vitro*, a través de la mucosa de colon descendente de ovinos y bovinos bañada en solución Tyrode, se observa que los flujos unidireccionales de Rb^{86} tanto en dirección mucosa-serosa, como serosa-mucosa, así como el flujo paracelular de C^{14}-manitol son mayores en colon de bovino.

Esto hace suponer que el arrastre por solvente causado por el gradiente de presión oncótica a través de la mucosa, puede ser mayor en colon de bovino que en colon de ovino. Lo cual fue confirmado ya que la adición de 2mM P.E.G.(6000) a la solución serosa indujo una absorción neta de Rb^{86} en colon de bovino, no así en colon de ovino.

	Bovinos	Ovinos
Flujo total de K^+ (5mM)	µmol×cm^{-2}×h^{-1}+/- E.S. (n)	
Solucion isotonica		
m-s	1.84+/-0.14 (21)	0.69+/-0.10** (24)
s-m	2.43+/-0.13 (23)	0.88+/-0.08** (24)
Solucion Hipertonica		
m-s	5.19+/- 1.10*(7)	1.10+/-0.25* (6)
s-m	2.54+/-0.25 (7)	1.24+/-0.14* (6)
Flujo Paracelular de K^+ (5mM) Solución Isotónica		
m-s	1.07+/-0.09 (10)	0.49+/-0.08* (11)
s-m	1.64+/-0.19 (13)	0.43+/-0.07* (13)

Significancia estadistica bovino v/s ovino ** P<0.0001, * P<0.05 m-s v/s s-m * P<0.05.

Se agradece a Wellcome-Trust y British Council

MECANISMO DE ACCION DE ANTIESTROGENOS EN LA MOTILIDAD ESPERMATICA. (Mechanism of antioestrogens action on sperm motility). Bruzzone M.E., Román E. y León E.M. Depto. Fisiología y Biofísica, Fac. de Medicina Norte, U. de Chile.

El citrato de clomifeno (CC) y el citrato de tamoxifen (CT) se utilizan actualmente en el tratamiento de varones infértiles con oligospermia idiopática. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta terapia, son contradictorios. Debido a que el mecanismo de acción involucrado no está claro, en este trabajo se buscó una correlación entre el efecto de estos antiestrógenos sobre la motilidad de espermatozoides humanos in vitro y la actividad de la enzima adenilil ciclasa (AC) presente en la membrana espermática.

La motilidad espermática fue observada al microscopio a los 0, 15, 30 y 60 minutos después de mezclar 0.1 ml de las muestras de semen provenientes de dadores sanos (n=6) con 0.2 ml de CC o 0.2 ml de CT en concentraciones crecientes de 0.1 µM a 5 mM. La actividad de la AC fue determinada por el método de Birnbaumer y colab.

Los resultados muestran que ambos fármacos inhiben la motilidad espermática y la actividad de la AC en forma dosis dependiente. Estos hallazgos podrían explicar los efectos negativos encontrados en muchos pacientes, puesto que la motilidad espermática está asociada en forma importante al contenido de AMP cíclico intracelular.

DAÑO PULMONAR POR PARAQUAT: CORRELACION ENTRE HISTOPATOLOGIA, RECUENTO CELULAR Y ACTIVIDAD ENZIMATICA DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR. (Lung damage by paraquat: relation between histopathology, cell counting and enzymatic activity in the bronchoalveolar lavage).

Mendoza, R., Oyarzún, M.J., Capetillo, M., Puente, J. y Lathrop, M.E. Depto. Preclínicas Oriente, Facultad de Medicina y Depto. Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

El paraquat es un herbicida que puede causar daño pulmonar difuso (SDRA) en seres humanos y animales.

Se relacionó el daño pulmonar (histología) con el recuento celular y la actividad enzimática en el lavado broncoalveolar (LBA).

Se inyectó paraquat (2 ó 15 mg/kg i.p.) en dosis única a 34 ratas que fueron sacrificadas 5 ó 48 h después y los resultados (histología y análisis del LBA) se compararon con los de ratas controles (NaCl 0.9 % i.p.).

La intensidad del daño histológico pulmonar (edema, membrana hialina e infiltración celular) dependió directamente de la dosis y del tiempo de observación.

Se encontró aumento de la actividad enzimática (fosfatasa alcalina: Palc) y de proteínas en el LBA en la serie experimental dependiente de la dosis de paraquat.

El paraquat aumentó la proporción de polimorfonucleares y linfocitos disminuyendo significativamente los macrófagos en el LBA. El recuento celular total del LBA no se modificó significativamente.

El recuento celular diferencial del LBA permitió la detección precoz de alveolitis. Sin embargo, solo la histología y en menor grado la determinación de Palc y proteínas en el LBA permitieron evaluar la intensidad del daño pulmonar.

Financiado por proyectos FONDECYT 0087-88 y DTI (M-2701), Universidad de Chile.

DOXICICLINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL DEL ADULTO:ESTUDIO DOBLE-CIEGO.(Double-blind evaluation on the effects of doxicycline in the treatment of human periodontal disease).

Gallardo F., Rossi E. y Cruz E. Dep. de Farmacología,Fac. de Medicina y Asignatura de Periodoncia,Fac. de Odontología, Universidad de Chile.

Dado que las enfermedades periodontales parecieran ser infecciones específicas producidas por algunos componentes de la flora sub-gingival,(B.gingivalis,B.intermedius, A.actinomycetemcomitans), se efectuó un estudio comparativo doble-ciego, para determinar la utilidad de la terapia sistémica con doxiciclina (200 mg/día x 10 días) o un placebo como un complemento al tratamiento convencional de la enfermedad periodontal(Raspado y pulido radicular).

El estudio se efectuó en 408 sitios con sacos periodontales entre 3 a 10 mm. ubicados en 88 piezas dentarias de 13 pacientes.Los parámetros estudiados fueron el Indice de sangramiento,(I.S.) la profundidad de los sacos(P.S.) el nivel de inserción(N.I)y un monitoreo de la flora subgingival mediante la microscopía en fase de contraste,los que se estudiaron al comienzo, a los 30,90 y 180 días de control.Se efectuó un raspado y pulido subgingival en una hemi-arcada,quedando el lado opuesto como control.En consecuencia,en el estudio hubo 4 posibles tratamientos: 1.Doxiciclina.2.Dox.+raspado y pulido(R.P.)3.Placebo (PL) 4.Pl + R.P. En el estudio de la(P.S.) y del(N.I.),los sacos se clasificaron en 4 categorías: 1.≤3 mm. 2. 4-6 mm 3.≥7 mm.

Todos los tratamientos fueron estadísticamente superiores a sus respectivos valores basales (BL) en el estudio del (I.S.),pero no hubo diferencias entre ellos en ninguno de los controles. Los tratamientos redujeron (P.S.) y aumentaron (N.I.) respecto a (BL) a los 30,90 y 180 días de control.La comparación entre los tratamientos demostró lo siguiente: 1.Dox.fue superior a los otros tratamientos en reducir (P.S.) de ≤ 3 mm.($p < 0.005$). 2.Dox.aumentó el nivel de inserción,a los 90 días, efecto que fue superior a Pl.+ R.P.($p < 0.01$), en los sacos de ≤ 3 mm.3. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos al comparar los efectos de los tratamientos sobre la flora subgingival.

Se concluye que, en ésta muestra inicial de pacientes,la terapia sistémica con doxiciclina no modificó significativamente los efectos de la terapia mecánica en el tratamiento de la enfermedad periodontal del adulto.

Financiado por Proyecto FONDECYT 89-1168.

ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ADOLESCENTES Y SUS MODIFICACIONES CON EL EJERCICIO SUPRAMAXIMO.(Enzymatic activity in adolescents and its modification with supramaximal exercise).

Chiang,M.T.,Gonzáles,M.,Gutiérrez,M. y Olmos,A.Laboratorio de Ergonomía. Dep.Ciencias Fisiológicas. Departamento Bioquímica Aplicada. Universidad de Concepción.

La determinación de la actividad de ciertas enzimas séricas relacionadas con el metabolismo del músculo esquéletico se considera como un posible índice de aptitud física,nivel de entrenamiento e indicador de estrés muscular. Sin embargo, la mayor cantidad de información disponible se relaciona con el trabajo dinámico de larga duración y en deportistas adultos. Por ello,el objetivo del presente estudio fue valorar la actividad enzimática basal y su modificación luego de realizado un ejercicio anaeróbico de corta duración.

El estudio se realizó en 18 adolescentes entre 14 y 16 años,sanos, a los que se evaluó peso,estatura,masa libre de grasa y potencia anaeróbica, además de la actividad enzimática de CK,LDH y ASAT sérica en reposo y cinco minutos después de finalizado el esfuerzo.

Se encontró un aumento significativo de las enzimas estudiadas de 12.7%, 11.9% y 31.7% respectivamente, valores que difieren significativamente con los encontrados para adultos deportistas.

Proyecto 20.33.44-B D.I. Universidad de Concepción.

ALTERACIONES BIOLOGICAS INDUCIDAS POR DICLOROFENOTANO (DDT) Y CADMIO EN GALLINAS (Biologic alterations induced by chlorophenothane (DDT) and cadmium in hens).

Y. Paz de la Vega, Dpto. Ciencias Clínicas-Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias,,Universidad de Chile.

Diclorofenotano y cadmio son agentes potencialmente presentes en el medio ambiente, cuya conducta tóxica en relación a sus concentraciones, puede influir sobre el organismo en diversas especies biológicas. Las aves, en particular, las gallinas ponedoras pueden ser afectadas negativamente por el consumo en su dieta de dichas sustancias en sus cualidades productivas y reproductivas.

Paralelamente, se realizaron dos experiencias tendientes a determinar la concentración mínima requerida para producir alteraciones en sus variables productivas y reproductivas en relación a cada agente considerado.

En la primera experiencia se utilizaron 100 gallinas White Leghorn (WL) de un año de edad dividadas en cuatro grupos: control; 25, 50 y 100 ppm de DDT en sus dietas por 12 semanas. En la segunda, 80 aves distribuidas en cuatro grupos experimentales que consumieron 0,0; 25, 50, 100 ppm de cloruro de cadmio respectivamente durante 16 semanas.

Los resultados obtenidos indican que la presencia del DDT influye sobre la producción, fertilidad e incubabilidad de los huevos en relación a su contenido en el alimento.

Con respecto a las aves que consumieron cloruro de cadmio en sus raciones, los resultados indican que la concentración más alta (100 ppm) afecta algunas de las variables observadas.

En este trabajo experimental el compuesto clorado presentó un mayor efecto deletéreo, en estas condiciones experimentales.

Simposios

EL CANAL PARA SODIO DEL TUBULO COLECTOR CORTICAL RENAL. (The sodium channel of the renal cortical collecting tubule). Frindt, G. y Palmer, L. G. Depto. de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Cornell, Nueva York, USA.

Usando la técnica de patch clamp hemos identificado y estudiado las corrientes eléctricas unitarias conducidas a través de canales para sodio de la membrana apical de las células principales de los túbulos colectores corticales de riñones de rata. El canal tiene una conductancia de 5 pS (medida a 22° C con 140 mM Na en la micropipeta), es muy selectivo para Na y Li en relación a K, y oscila espontáneamente entre un estado cerrado y otro abierto que duran 3-4 s cada uno. En presencia de 0,5 µM amilorida en el lado luminal de la membrana los estados abierto y cerrado se acortan a 50 ms y 330 ms, respectivamente, pero la conductancia del canal no decrece. En mediciones en parches de membrana mantenidos en la célula, tanto la corriente eléctrica como la conductancia unitarias se saturan al aumentar progresivamente la concentración de Na en la pipeta; Km para Na es aproximadamente 25 mM y no es afectada por la diferencia de potencial eléctrico a través del parche de membrana celular. La probabilidad de un canal de estar abierto (Po) es de 0,5, aunque varía bastante de una célula a otra, y aumenta levemente al hiperpolarizar la membrana celular. En parches de membrana separados de la célula Po aumenta desde 0,05 a 0,41 al alcalinizar (pH 6,4 a 7,4) el medioO que baña el lado citoplásmico. El número promedio de canales abiertos en la membrana apical disminuye rápidamente al elevar la concentración intracelular de Ca^{+2}. El canal es regulado además por el nivel plasmático de aldosterona: calculamos que durante aumentos crónicos de la hormona se encuentran unos 3.000 canales por célula y en condiciones hormonales basales estos disminuyen a menos de 100.

LA AMILORIDA COMO UNA HERRAMIENTA EN EL ESTUDIO DE LA TRANSDUCCION QUIMICA EN EL GUSTO Y EL OLFATO.
Pedro Labarca, Centro de Estudios Científicos de Santiago, Casilla 16443, Santiago y Depto. de Biología, Fac.de Ciencias, Univ. de Chile.

Una propiedad característica de varios epitelios capaces de llevar a cabo el transporte activo de iones sodio es el de poseer un tipo particular de canales de sodio que son bloqueados por el diurético amilorida. Estos epitelios, montados en una cámara de Ussing, son capaces de sostener diferencias de potencial transepiteliales y corrientes de cortocircuito que son sensibles a la amilorida. En años recientes se ha descubierto que los epitelios gustativos y olfatorios, en donde ocurren los primeros eventos de la transducción en el gusto y olfato, poseen también la capacidad de sostener diferencias de potencial y corrientes de cortocircuito en la cámara de Ussing. En ambos epitelios la amilorida inhibe la respuesta a algunos estímulos típicos, por ejemplo las sales de sodio y odorantes, según el caso. Estas observaciones, complementadas con estudios sicofísicos y electrofisiológicos han revelado que la transducción de algunos agentes gustativos es mediada en parte, por mecanismos que son sensibles a la amilorida. De otra parte se ha demostrado recientemente que la amilorida bloquea corrientes de entrada voltaje-dependientes en neuronas olfatorias aisladas, en la ausencia de estímulos olfativos. Esta observación permitiría explicar porque el diurético inhibe la respuesta a odorantes del epitelio olfativo.
Fondecyt 1167/88, 1116/90, NIH GM-35981 Tinker Foundation.

CANALES DE K^+ Y DE Cl^+ EN ENTEROCITOS DE MAMIFERO. POSIBLE PAPEL EN LA ABSORCION DE NaCl. (K^+ and Cl^+ channels in mammalian enterocytes. Their possible role in NaCl absorption). Sepúlveda, F. V. AFRC Institute of Animal Physiology, Cambridge CB2 4AT, Inglaterra.

El intestino delgado de los mamíferos es capaz de secretar o absorber electrolitos y fluidos dependiendo de la acción de ciertas sustancias neurohumorales o de la presencia de algunas toxinas bacterianas. Para averiguar que canales pueden desempeñar un papel en el equilibrio absorción/secreción, hemos investigado usando la técnica del "patch-clamp" las corrientes iónicas que están presentes en enterocitos aislados de vellosidades del intestino delgado del cobayo.

Las corrientes observadas en condiciones iónicas cercanas a las fisiológicas son acarreadas por K^+ y por Cl^+. Las corrientes de K^+ son debidas a la operación de un rectificador entrante que es bloqueado por Ba^{2+}, pero no por TEA^+, y por el veneno del escorpión Leiurus quinquestriatus añadido extracelularmente. La rectificación no parece deberse a bloqueo por cationes divalentes intracelulares sino al tipo de dependencia de la probabilidad de apertura respecto del voltaje. Las corrientes de Cl^- rectifican hacia afuera, no requieren preactivación, son bloqueadas por derivados del ácido difenilamino-2-carboxílico y son moduladas por el pH extracelular. La ausencia de activación por fosforilación de estos canales aniónicos, sugiere que no participen en el proceso de secreción. Sin embargo, un modelo que situara ambos tipos de canales en la membrana basolateral daría cuenta de la absorción de Cl^- transcelular y también del reciclaje de K^+ introducido en la célula por el eflujo de Na^+ mediado por la bomba.

El rectificador entrante es desactivado por análogos no hidrolizables de GTP administrado intracelularmente, probablemente a través de la activación de una proteína G. La cinética de este efecto sugiere una vía indirecta aún no determinada. Este tipo de desactivación podría dar cuenta de la inhibición de la absorción de NaCl por algunos secretagogos.

THE ROUTE AND FUNCTION OF HYPERTONIC ABSORPTION FROM DISTAL COLON. Naftalin, R. J. Departamento de Fisiología King's College London.

Reduction in faecal water content from 90% in the proximal colon to 60% in the distal colon requires a pressure of 500-1000 kPa. The osmolarity of the fluid absorbate from rabbit descending colon is approximately 1000 mOsm Kg^{-1}. This hypertonicity is capable of generating a fluid tension of 1-2 MPa. A way in which the osmotic pressure gradient can be transduced into a fluid tension within the enclosed crypt lumens is by generating a NaCl gradient across the crypt wall. The multi-punctate application of high fluid tension efficiently dehydrates faeces. The exceptionally low tissue hydraulic conductance ($5x10^{-11}$ cm. s^{-1}. cm $H2O^{-1}$) required to sustain this high "standing gradient" across the crypt wall results from the high resistance of the very narrow crypt lumens, which modulate the transcryptal hydraulic resistence to the load.

With the fluorescent Na^+ probe SBFI (Molecular probes) it has been shown that 750 mM Na^+ is present in the interstitial fluid surrounding rabbit and rat colonic crypts, whereas the crypt luminal [Na^+] is ≤ 50 mM. Exposure to the secretagogue theophylline (10 mM) results in a decrease in interstitial Na^+ within 3 minutes without any change in luminal [Na^+].

A probe for mass flow of water fluoroscein 5,6 disulphonate (Molecular Probes) is accumulated within the crypt lumen of absorbing mucosa. This accumulation can be used to estimate the velocity of fluid inflow into the crypt lumen= $1x10^{-5}$ cm. s^{-1}, this falls to $1x10^{-6}$ cm. s^{-1} within 3 minutes after exposure to theophylline. These results indicate that theophylline reduces net salt and water absorption by reducing uptake via the crypts, secretion of Na^+ across the mucosal surface is via extracryptal paracellular channels.

MODIFICACION EN LOS UMBRALES AEROBICOS Y ANAEROBICOS CON EL ENTRENAMIENTO FISICO.

Montecinos,R.;Hernández,D.;Guajardo,J.;Maulén,J.
Lab. Fisiol. Ejercicio, Area CCBB, Sede del Maule, P.U.C. de Chile.

La respuesta del umbral aeróbico (UA) (intensidad de ejercicio a una concentración de lactato venoso de 2.2 mMol/l) y del umbral anaeróbico (UAn) (esfuerzo a una concentración de 4.4 mMol/l) al entrenamiento (E) de resistencia aeróbico fue estudiado en 10 hombres corredores de fondo. El grupo entrenó 2 meses 6 sesiones por semana. Cada semana los sujetos realizaron un volumen de 80 km, de estos un 75% a una intensidad correspondiente al UAn, 10% bajo y 15% sobre el UAn. Antes y después del período de E enfrentaron un test de esfuerzo progresivo en treadmill hasta el agotamiento, en cada carga se extrajo una muestra de sangre, se determinó la velocidad alcanzada y el VO2 max en un ergoespirómetro. El lactato se determinó por método enzimático. El aumento en el UA y en el UAn fue determinado por el método estadístico de t para datos pareados y expresados tanto en % del VO2 máx como en rendimiento físico. Siguiente a los 2 meses de E el VO2 max no se modificó y el UA y el UAn se elevaron del 66.4% al 74.2% y del 86.4% al 92.1% del VO2 max l/min, respectivamente ($p<0.01$). El rendimiento físico se incrementó de 211.0±29.7 a 231.3±34.4 mts/min ($p<0.01$), corriendo a nivel del UA y de 258.2±27.8 a 277.2±31.1 mts/min, a una velocidad a nivel del UAn ($p<0.001$). Estos resultados indican que 8 semanas de entrenamiento a una frecuencia de 6 por semana y a una intensidad equivalente al UAn son suficientes para provocar una modificación significativa en los UA y UAn y en el performance.

Financiado por DIUC 165/87 y FONDECYT 563/89

EFECTO DEL ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD SOBRE LA VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA (VCN). (Effect of high intensity training on the nervous conduction velocity).

Maulén,J.; Vargas,R. Montecinos,R. Lab.Fisiol.Ejercicio-Area de CCBB y Esc.Ed.Física,Sede del Maule,P.U.C.de CH.

Interesó estudiar el comportamiento de la VCN en nervios periféricos de humanos sometidos a entrenamiento de alta intensidad para desarrollar fuerza muscular. 13 jóvenes de 19.2 ± 1.1 años,sedentarios,entrenaron en máquina universal al 70 % de la fuerza máxima,3 veces por semana durante 8 semanas,en posición leg y chest press. La VCN se midió antes y al término del entrenamiento (AE,TE) y al término de igual período de desentrenamiento (TD) en los nervios mediano (M),cubital (C),tibial anterior (TA) y tibial posterior (TP). Para estimar la VCN se usó técnica electrofisiológica para medir latencias proximal y distal,y se midió distancia entre cátodos de estimulación,con estos datos se calculó VCN en metros/segundo. La temperatura ambiente fue 24ºC,los sujetos tuvieron 10 min. de reposo en decúbito dorsal y ningún entrenamiento desde 24 horas antes de la medición. Los resultados mostraron que la VCN aumentó en 15.6 - 47.2 y 27.1 % ($p<0.01$) en M,C y TA al TE Al TD la VCN disminuyó en los 4 nervios ($p<0.01$) AE-TD mostró que la VCN retornó a valores iniciales ($p<0.02$). Experimentos en modelo animal muestran que el entrenamiento de fuerza induce modificaciones en el calibre de axones y espesor de vaina de mielina. Se discute la posibilidad que los cambios de VCN de este trabajo se relacionen a adaptaciones estructurales y/o funcionales de la motoneurona alfa espinal.

FINANCIADO POR PROYECTO 02/87 SEDE MAULE PUCCH.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LA ENTRENEABILIDAD EN EL SER HUMANO

Saavedra C., Academia de Ciencias de la Actividad Fisica
Casilla 125-20. Santiago, CHILE.-

Estudios efectuados en adultos, jovenes y niños, demuestran que estos responden a determinados regimenes de entrenamiento. Sin embargo son coincidentes, por ejemplo, que ciertas variables fisiologicas no responden o no son entreneables en jovenes durante su primera decada de vida. Estudios preliminares indican que algun grado de entreneabilidad, especificamente en la capacidad maxima aerobica y en la potencia aerobica maxima, se experimentan recien en jovenes algunos mese despues del estiramiento o el "peak heigh velocity" y que esta respuesta es muy baja o no significativa hasta seis meses entes de el mencionado fenomeno.

La capacidad de trabajo puede ser influenciada en el adulto por factores como nutricion, tipo o estilo de vida y por el entrenamiento fisico y por supuesto puede ser la resultante de cierto fenotipo y de factores geneticos.

En el adulto esta establecido que la respuesta o el grado de respuesta al entrenamiento se caracteriza por una enorme diferencia inter-individual existente la cual es geneticamente dependiente, esta variacion se observa en especial cuando el entrenamiento esta destinado a la mejoria de los capacidad de trabajos de larga duracion y baja intensidad.

La consideracion de algunas variables determinantes de la capacidad aerobica como caracteristicas morfologicas,de composicion corporal, de funcion pulmonar, cardiaca y circulatoria como tambien las caracteristicas del tejido muscular y de la utilizacion de substratos, hacen posible el estudio de el grado de sensibilidad por el entrenamiento el cual no es ilimitado y que cada uno de los factores mencionados posee un grado muy eterogeneo de entreneabilidad y es independiente del sexo, la edad, la experiencia deportiva anterior, y un poco menos de la intensidad y del volumen de entrenamiento aplicado y que segun datos, los diversos componenetes de la condicion fisica poseen un grado de entreneabilidad que va desde un 20 a un 500%. Este tipo de informacion se estima de extrema utilidad para los profesionales relacionados con la busqueda de cambios en la capacidad funcional de organos y sistemas en el ser humano.

ADAPTACION FISIOLOGICA A LA ALTITUD (Physiological adaptation to high altitude).

Donoso,H. y Marambio,I.A.
Universidad Metropolitana Ciencias de la Educación (DEFDER) y ACHS.

El hombre habita en el fondo de un océano de aire. En la interfase con otro más obvio de agua ("nivel del mar"), ejerce una presión de 1 tonelada por m2 de superficie, reflejo de su enormidad. Sin embargo, la franja de aire que permite la sobrevida a altitudes entre 3.300 y 5.500 m (sobre 5.500 m hay deterioro orgánico progresivo) es delgada y configura un complejo ecológico denominado "medio ambiente de altura", en el que reside el 1% de la población mundial y al que se trasladan por diversos motivos un creciente número de personas (trabajadores; deportistas; militares; simples turistas). La adaptación a ese medio se centra en su principal característica, que no es la única: la disminución del oxígeno (O2) en el aire. Entre las altitudes mencionadas, la presión barométrica (PB) alcanza respectivamente un tercio y la mitad de la PB de nivel del mar y por supuesto la presión parcial de oxígeno (PO2) cae en proporción al descenso de la PB. Siguiendo el curso del O2 desde el aire a las células en lo que ha dado en llamarse la "cascada de O2", se producen sucesivas caídas de la PO2. Dado que en la altitud los requerimientos tisulares de O2 no se modifican, la conductancia C del O2 (C-$\dot{V}$O2/delta PO2) deberá aumentar atenuando esas caídas. A 5.486 m de elevación en que la presión de O2 inspirado (PIO2) es de 70 Torr, la C se duplica pudiendo mantenerse una PO2 tisular aceptable. Esto se logra básicamente por diversas respuestas fisiológicas adaptativas desencadenadas por la disminución de O2 en el aire. Aparte de la importancia de conocer los cambios fisiológicos adaptativos, existen dos aspectos prácticos a considerar al trasladarse a la altitud: (a) la disminución en la capacidad de trabajo por caída de la máxima potencia aeróbica ($\dot{V}$O2máx) en +/- 10% por cada 1.000 m de elevación sobre los 1.500 m y (b) la posibilidad de presentar la "enfermedad por altura", la que puede consistir en leves molestias ("puna"), que deben tomarse como advertencia, o severas complicaciones con posibilidad de muerte (edema pulmonar y/o cerebral). En consecuencia, el estudio de los problemas planteados por la altitud no es de carácter puramente académico, ya que contribuye positivamente a la prevención y al tratamiento de los trastornos mencionados. PROYECTO FONDECYT 508/89.

CONDUCTA SENSORIO MOTORA EN GATOS HEMISFERECTOMIZADOS. (Sensory motor behavior in cats with hemispherectomy). Infante, C., y Villablanca, J.R. Departamento de Preclínicas, División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y Mental Retardation Research Center, Department of Psichiatry and Anatomy, University of California, U.S.A.

El Sistema Nervioso presenta una notable capacidad de recuperación frente a la lesión, que se puede atribuir a una remodelación morfológica y/o funcional; existen antecedentes experimentales que señalan que esta capacidad está aumentada cuando la lesión compromete una mayor cantidad de tejido neural en contraposición con lo que se piensa comunmente. Gatos con remoción hemisférica unilateral durante el período neonatal y durante la etapa adulta fueron evaluados con diferentes test neurológicos y conductuales. Todos los gatos hemisferectomizados, y evaluados en el estado adulto, se mostraron conductualmente deficitarios respecto de los gatos intactos; sin embargo, la recuperación experimentada por los gatos con lesión temprana fue claramente mayor que la de los gatos con lesión tardía. Teniendo en cuenta que las lesiones en ambos grupos de animales fueron comparables; la recuperación mostrada por los gatos lesionados durante el período neonatal puede atribuirse al distinto grado de maduración del Sistema Nervioso al momento de la lesión y en consecuencia a un mayor grado de plasticidad neuronal.

PLASTICIDAD CONFIGURACIONAL DURANTE EL PERIODO CRITICO DEL DESARROLLO CEREBRAL (Configurational plasticity during the critical period of brain development) Fernández V. Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

La metodología de impregnación"total" para un pequeño número de neuronas, desarrollada por Camilo Golgi (1875)y excepcionalmente aplicada por Santiago Ramón y Cajal , ha permitido en los últimos años evaluar con gran precisión una serie de influencias sobre el Sistema Nervioso en desarrollo. Efectos nutricionales, ambientales, sensoriales y sociales, han sido detectados mediante el empleo de dicha tecnología. Del mismo modo, el método de Golgi ha sido usado recientemente para observar efectos deletéreos causados por enfermedades géneticas, alteraciones patológicas y envejecimiento neuronal. En el presente estudio se utilizaron 229 ratas albinas (Sprague- Dawley) y 24 grises. Estos animales fueron sometidos durante su período de lactancia exclusiva,al menos,a una de las siguientes influencias: estimulación compulsiva polisensorial, modificación macroambiental, aislamiento en camaras silentes, manipulación del grupo social, desnutrición o deprivación sensorial. La evaluación fué efectuada en forma cuantitativa en neuronas seleccionadas por su alto índice de desarrollo y a través de estudios panorámicos. Las condiciones favorables incrementaron la frecuencia y longitud dendrítica, impulsaron el desarrollo geométrico, magnificaron la expansión territorial y frenaron considerablemente las curvas de decaimiento. Los estudios permitieron detectar: (1) Efectos compensatorios nutricio-macroambientales y polisensoriales.(2) Un notable aumento y reorganización de los segmentos centrífugos, gatillados por incremento de la ingesta y complejidad ambiental. (3) Significativos efectos aditivos de la desnutrición y privación sensorial durante la fase de crecimiento rápido. FONDECYT 0185-88. DTI B-2675-8935.

FACTORES AMBIENTALES QUE INCIDEN EN LA PLASTICIDAD DEL SNC Y EN LA CONDUCTA DE LA RATA (Environmental factors wich modifies CNS plasticity and behavior in the rat). Teresa Pinto-Hamuy. Facultad de Medicina, Depto Fisiología y Biofísica, Universidad de Chile.

Hemos desarrollado procedimientos eficaces de estimulación polisensorial en la rata, en ausencia de la madre, en el período pre-destete. Se encuentran cambios notables en el sustrato morfológico y en la conducta ulterior de la rata. Los cambios estructurales se manifiestan en el número y largo de las dendritas de neuronas piramidales de la capa III de la corteza visual. Estos resultados se obtienen después de un tiempo de estimulación total de 30 hrs., y son más consistentes y de mayor magnitud que los obtenidos por otros autores con períodos más prolongados en el post-destete (Venable, Fernández, Díaz y Pinto-Hamuy, Dev. Brain. Res, 1989).

Los efectos de la estimulación pre-destete en la conducta se han medido en diferentes situaciones : Campo Abierto, alejamiento de la cría de su camada desde la caja-hogar a otro compartimento, conducta competitiva en situaciones de privación de alimento o agua y rendimiento medido en una prueba de discriminación visual y en la solución de laberintos Hebb-Williams (Venable et al., Behav. Brain Res., 1988). Los resultados apuntan a un efecto positivo en términos de mayor exploratividad y facilitación en la adquisición de hábitos del grupo experimental vs estimulados post-destete o vs el grupo social-control (Pinto-Hamuy, Martínez, Passig, Díaz y Guadagno, 1990). Proyecto FONDECYT 118/88.

HORMONAS GONADALES Y CONDICIONAMIENTO AVERSIVO. (Gonadal hormones and avoidance conditionins). Mora, S. y Diaz-Veliz, G. Depto. Preclinicas, Division Oriente, Fac. de Medicina, Universidad de Chile.

Diversas evidencias permiten postular que el eje hipotalamo-hipofisis-ovario juega un rol importante en la modulacion del condicionamiento aversivo. La capacidad de adquirir tareas de este tipo varia considerablemente a traves del ciclo estral de la rata: es maxima en diestro, disminuye en proestro y es casi nula en estro y metaestro. La adquisicion es estimulada por la ovariectomia, mientras que la reposicion de estradiol (2 ug) provoca una caida gradual del aprendizaje que es maxima al 3er dia post-inyeccion. Estradiol ejerceria un control inhibitorio sobre conductas adaptativas. Esta accion parece ser indirecta, ya que es mayor cuando el nivel circulante de estradiol es indetectable. El aumento de estradiol endoseno desencadenaria una serie de eventos cuyos efectos aparecen durante el estro o 48 hrs despues de la reposicion de estradiol en ratas ovex. Uno de estos eventos es la mayor liberacion de LH en la manana del proestro, la cual esta precedida por mayor liberacion de LHRH. La administracion de un antagonista de LHRH no solo impide la ovulacion, sino tambien evita el deterioro del aprendizaje que ocurren en estro. Ademas, es capaz de prevenir los efectos de estradiol en ratas ovex.

Proyecto FONDECYT 1084/89.

ENDOTELIO Y VASOACTIVIDAD. (Endothelium and vasoactivity). Domenech, R. y Macho, P. Departamento de Preclínicas, División Oriente, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

El endotelio vascular es un órgano con varias funciones. Una de ellas es la vasoactividad porque el endotelio metaboliza y produce substancias vasoactivas. Se ha descrito dos substancias vasodilatadoras generadas en el endotelio: Prostaciclina que actúa por activación de adenilciclasa y el Factor Relajador que parece ser óxido nítrico o un nitrosotiol y que actúa por activación guanilciclasa en el músculo liso. Ambas substancias además inhiben la agregación plaquetaria. El Factor Relajador se genera en forma permanente y estimulado por diversas substancias como catecolaminas, acetilcolina, productos plaquetarios hipoxia y estrés por flujo. La disfunción del endotelio (ej. hipercolesterolemia), significa menor producción de las substancias vasodilatadoras y tendencia a la vasoconstricción. Simultáneamente se facilita la agregación plaquetaria con la liberación de metabolitos que inducen menor producción de Factor Relajador en el endotelio dañado y, que al actuar directamente sobre el músculo liso vascular producen vasoconstricción.

Endotelina es un polipéptido de 21 aminoácidos producido en el endotelio y con fuerte acción vasoconstrictora. Su producción está regulada a nivel de la transcripción de DNA y probablemente en la hidrólisis de su precursor. La producción es estimulada por diversos factores como hipoxia, hipertensión vascular, estrés de flujo. Su acción es prolongada y está mediada por activación de canales de calcio y en parte por activación de Fosfolipasa C. Por esta forma de actuar Endotelina podría ser un mediador en el Espasmo Coronario y en el asma bronquial. Además, por ser mitogénico del músculo liso podría facilitar el desarrollo de la placa de ateroma. Endotelina aumenta en el plasma en diversos trastornos como infarto del miocardio, shock cardiogénico y endotóxico, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal pero aún no se sabe si es causa o efecto de estos trastornos.

En resumen el endotelio debe ser considerado además de los factores neurohumorales, mecánicos y metabólicos locales en la regulación normal de la circulación sanguínea y en la patogenia de diversos trastornos vasculares.

(Proyectos 0442-88 FONDECYT y M-2706 del DTI, U. de Chile).

ASPECTOS FISIOLOGICOS Y FARMACOLOGICOS DE ENDOTELINA, UN PODEROSO PEPTIDO VASOACTIVO DERIVADO DEL ENDOTELIO. (Physiological and pharmacological aspects of endothelin, a potent vasoactive peptide derived from the endothelium). Huidobro-Toro, J. Pablo. Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Endotelina (E), un péptido de 21 aminoácidos se sintetiza en las células endoteliales del sistema vascular, fue aislado y purificado en 1988. E ha despertado gran interés fisiológico y demuestra la importancia del endotelio en la regulación de la pared vascular. La potente acción vasoconstrictora de E se ejerce por activación de receptores específicos a nivel de la musculatura lisa vascular, a pesar de reconocer que E aparentemente también activa receptores en las células endoteliales. Una propiedad interesante y novedosa de E se relaciona con su prolongada acción, la que se explica en parte por la lenta disociación de sus receptores vasculares. Para ahondar en los mecanismos de acción, se estudió el efecto de E en anillos de aorta de rata dispuestos para registrar contracción muscular isométrica. Se observa que E produce una respuesta contráctil lenta que a diferencia de la respuesta de noradrenalina (NA) es muy rápida. En la aorta, la potencia de E es 2-3 veces mayor que NA. Las respuestas vasomotoras de E y NA se potencian en ausencia del endotelio vascular, lo que sugiere que E podría interactuar con el endotelio liberando sustancias vasodilatadoras. La acción de E no es antagonizada por 0.1 uM nifedipina que desplaza aprox. 10 veces la curva dosis respuesta de NA hacia la derecha indicando que en este tejido la acción de E no es dependiente del calcio extracelular. Se concluye que la acción vasomotora de E y NA se relacionan con diferentes mecanismos de acción los que tienen un curso temporal marcadamente distinto.

Financiado en parte por proyecto FONDECYT 0305-88 y 0767-90.

ENDOTELINA REDUCE EL FLUJO VASCULAR EN LA MEJILLA DEL HAMSTER A TRAVES DE VASOCONSTRICCION ARTERIOLAR Y VENULAR (Endothelin reduces microvascular blood flow acting on arterioles and venules of the hamster cheek pouch). Boric, M., Departamento Fisiología, Facultad Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Endotelina (E), un nuevo péptido de 21 aminoácidos se sintetiza en el endotelio vascular, produce una intensa y prolongada respuesta presora y contracción de segmentos de arterias aisladas. Para estudiar la acción de E en la microcirculación, se perfundió la mejilla del hamster con 0.01-10nM E y se midió el clearance de 22Na+ de la mejilla, luego de la inyección e.v. del isótopo. E produjo una disminución dosis-dependiente del flujo plasmático en la microcirculación de la mejilla evidenciada por la disminución del clearance de 22Na+. La acción de E tiene una latencia proporcional a la dosis hasta alcanzar el efecto máximo; la duración del efecto es muy prolongado y se evidencia, en muchas ocasiones hasta 1 hora después de superfundir la mejilla sin E. La reducción del clearance de 22Na+ se asoció con vasoconstricción arteriolar y venular la que se visualizó utilizando microscopía intravital. E redujo el calibre de todas las arteriolas, pero es evidente que las arteriolas más finas son más sensibles a la acción de E. El curso temporal de la vasoconstricción demuestra que ésta es más prolongada en los vasos de 40-60 um que en los vasos más pequeños. E causa vasoconstricción venular la que es más intensa en los vasos de 40-60 um comparada con las venulas de 10-20 um. La acción vasoconstrictora de E se redujo, pero no se antagonizó completamente por acción de 300 nM nifedipina. Por otro lado, nifedipina no aceleró la recuperación del tono vascular una vez que se agrega E a la mejilla.

Financiado por proyectos FONDECYT 0305-88, 0642-89 y 0767-90.

EFECTOS DE ENDOTELINA SOBRE CIRCULACION CORONARIA IN VIVO. (Effects of endothelin on coronary circulation "in vivo"). Macho, P. y Domenech, R. Departamento de Preclínicas, División Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Endotelina es un polipéptido recientemente descubierto, producido por el endotelio vascular y que tiene diferentes acciones, una de ellas es la modificación del tono vascular. Dada la importancia que el daño endotelial parece tener en la patogenia del espasmo coronario estudiamos el efecto de endotelina sobre la resistencia vascular coronaria total y regional así como sobre el inotropismo ventricular. Los experimentos se realizaron en perros anestesiados a tórax abierto en los que se inyectó dosis crecientes de endotelina en la arteria circumfleja. Endotelina produjo un aumento de la resistencia vascular coronaria total de larga duración, isquemia miocárdica, disminución del inotropismo y bloqueo aurículo ventricular en forma dosis dependiente. La potencia de este efecto vasoconstrictor coronario demostró ser superior a la mayoría de las substancias biológicas hasta el momento estudiadas. El aumento de la resistencia coronaria no fue homogéneo en las diferentes regiones del corazón, así por ejemplo fue mayor en la región subepicárdica que en la subendocárdica de la pared ventricular izquierda sugiriendo que endotelina actuaría también sobre pequeños vasos. Para definir si el efecto inótropo negativo era consecuencia del efecto directo de la droga o secundario a la isquemia miocárdica por la vasoconstricción; se administró endotelina manteniendo constante el flujo coronario circumflejo. En estas circunstancias no se pudo demostrar un efecto inótropo lo que sugiere que el efecto inótropo negativo es fundamentalmente secundario a la vasoconstricción e isquemia.

Considerando la intensa y prolongada vasoconstricción que produce endotelina y que remeda lo que ocurre en el espasmo coronario en el hombre es razonable considerar a esta substancia como un posible mediador en la patogenia de este sindrome. Es difícil aún postular una acción tónica de Endotelina como regulador del flujo coronario en condiciones normales.

(Proyectos: 0442 FONDECYT y M-2706, D.T.I., U. de Chile).

CAMBIOS EN LA FUNCION RESPIRATORIA Y CAPACIDAD FISICA EN RESIDENTES TEMPORALES DE LA PENINSULA ANTARTICA. (Changes in respiratory function and physical capacity in temporary residents of the Antarctic Penninsula).

Oyarzún M., Ancic P. y Guzmán M. Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile y Laboratorio de Función Pulmonar, INERyCT.

Las diversas condiciones adversas que debe enfrentar el residente temporal antártico (clima, ciclo luz/oscuridad, restricciones alimentarias y sociales), se han relacionado con una mayor incidencia de alteraciones respiratorias. Nuestro objetivo fue estudiar la función pulmonar y su relación con síntomas respiratorios en los 22 miembros de la dotación 1989 de la Base Antártica Gral. B.O'Higgins (63º 19'S; 57º 54'W) antes y durante un año de permanencia en la base.

En Santiago, previo a su traslado la dotación presentaba las siguientes características ($\bar{x}$ + 1 DS): edad 38 + 5.5 años; talla 169.5 + 5.8 cm; peso 73.2 + 5.9 kg. Tabaquismo: 10 fumadores (F), 5 no F y 6 ex F. En Santiago y en la Antártica se practicó encuesta de síntomas respiratorios y tabaquismo, espirometría, prueba de provocación bronquial con ejercicio y medición de la capacidad aeróbica máxima (VO_2 max)

A los 75 días de estadía en la Antártica se encontró aumento de síntomas respiratorios ("disnea polar" 8/21); el peso corporal aumentó en 3.7% ($p<0.01$) y el VO_2 max disminuyó en 8.4% ($p<0.025$). En 7/21 la provocación bronquial con ejercicio fue positiva al aire libre, lo cual fue mayor que bajo techo (0/21, $p<0.025$, x^2) y que en Stgo. (1/21 ; $p<0.05$, x^2). No se observó cambios significativos en el hábito tabáquico ni en los valores espirométricos. A los 7 y 11 meses de estadía en la Antártica se encontró disminución (13%) de la capacidad vital forzada (CVF) ($p< 0.001$) hecho de aparición más precoz se ha observado en bases más cercanas al polo (Vostok). No hubo cambios significativos en los síntomas respiratorios ni en el hábito tabáquico.

A los 75 días de residencia en la península antártica hubo disminución de la capacidad física (VO_2 max) y aparición de disnea polar, lo cual podría explicarse por el aumento de peso e hiperreactividad bronquial al ejercicio. A los 7 y 11 meses hubo disminución de la CVF cuyo mecanismo debe investigarse.

Proyecto INACH-114.

SINTESIS DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA CHILENA EN BIOLOGIA ANTARTICA. (Synthesis of the Chilean scientific research on Antarctic biology).

Torres, D. Sección Ciencias Biológicas Instituto Antártico Chileno.

Se presenta una relación panorámica de la investigación científica en biología antártica, en la que predominan trabajos sobre Zoología, Botánica y Ecología.
Las investigaciones sobre fisiología animal son muy escasas y relacionadas fundamentalmente con termorregulación de aves (Hajek y Sáiz, 1969; Orrego y Campusano, 1971; Guerra et al., en rep.) y en elefante marino (Bozinovic y Yáñez, 1989). Sólo en 1977-78 se efectuó el primer estudio en fisiología humana en la base O'Higgins (Saito et al., 1978). En 1982 se realizó una investigación microbiológica en piel y mucosas en esa misma base (Quero et al., 1985). Este tipo de estudio sólo se continuó en tracto respiratorio superior en 1988 (Cona, 1988). En 1987 se efectuó el estudio de la función hipotalámica e hipofisiaria en hombres (Gajardo et al., en prep.). Luego, en 1988 se inició el estudio relativo a lípidos sanguíneos y su variación en sujetos normales, atmbién en base O'Higgins (Gatica et al., en prep.). Pyoyecto de data reciente es aquel relacionado con el estudio del ciclo sueño-vigilia humano en la Antártica.
Como se aprecia, estas últimas investigaciones son recientes. El interés va en aumento y se espera que en este Simposio se logre establecer un Programa de Investigaciones sobre Medicina Antártica, que identifique y resuleva problemas fisiológicos y conductuales, entre otros también importantes, para el desarrollo de este valioso campo de la investigación científica en la Antártica.

FACTORES DIETETICOS Y FARMACOLOGICOS MODIFICAN LA VELOCIDAD DE METABOLISMO DEL ACETALDEHIDO. (Dietetic and pharmacological factors modify acetaldehyde metabolism rate). Tampier, L. Dpto Farmacologia, Facultad Medicina, Univ. de Chile.

El etanol es oxidado a acetaldehido en diversos tejidos. El acetaldehido, metabolito muy reactivo, se une a diversas proteinas siendo al parecer el responsable de diversos efectos del alcohol, tales como toxicidad hepatica y cardiaca, tolerancia y dependencia, narcosis y letalidad. Por otra parte, el acetaldehido es capaz de estimular la produccion vascular de prostaciclina e inducir a traves de este mecanismo una aversion al consumo de alcohol cuando sus niveles aumentan por accion del disulfiran.
El acetaldehido es rapidamente oxidado en el organismo por aldehido deshidrogenasas (ALDH). En el higado y cerebro de rata, la ALDH que tendria un papel importante en la oxidacion de acetaldehido en concentraciones fisiologicas se encuentra dentro de la mitocondria. El consumo cronico de cantidades moderadas de etanol que son capaces de inducir cambios en la funcion mitocondrial, no modifica o bien aumenta la actividad de la ALDH en el higado, cerebro y vasos sanguineos. En contraste, la actividad de la ALDH hepatica es inhibida por el consumo de cantidades elevadas de alcohol que inducen dano hepatico y/o por alteraciones en el contenido proteico de la dieta.Algunos farmacos vastamente utilizados en clinica tambien inhiben la ALDH, determinando una acumulacion de acetaldehido. Estos factores que modifican la velocidad de metabolismo del acetaldehido pueden tener importantes implicaciones farmacologicas.
Financiado por Proyectos DTI-Universidad de Chile B-2898-8923 y FONDECYT 0988-88.

PARTICIPACION DEL SISTEMA AUTONOMO EN LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL ETANOL Y EL ACETALDEHIDO (The autonomic system and the cardiovascular effect of ethanol and acetaldehyde) Penna, M., Depto. de Farmacología, Fac. de Medicina, U. de Chile. Casilla 70.000, Santiago 7, Santiago, Chile.

El etanol (EtoH) y su metabolito principal el acetaldehído (AcH) producen efectos cardíacos directos y además mediados por el sistema nervioso autónomo, siendo el AcH una sustancia muy reactiva que puede ser responsable de algunos efectos bioquímicos y farmacológicos del etanol. El etanol en concentraciones de 16.2 mM o mayores produce un efecto inotropo negativo que es más acentuado en medio hipocálcico o en presencia de Verapramil. El acetaldehído en concentraciones bajas de 0,29 a 0,88 mM produce un efecto cardioestimulante adrenérgico indirecto en la preparación de aurícula aislada de rata que se expresa como aumento de la frecuencia y de la tensión desarrollada (TD) dosis dependiente. La exposición previa de la preparación a cocaína (5.88 x 10^{-2} mM) potencia el efecto cronótropo positivo de AcH y no modifica el efecto sobre la TD. Por el contrario la presencia de cocaína bloquea el efecto cronotrópico e inotrópico de la tiramina (0.2 a 0.4 g/ml) y reduce considerablemente estas respuestas en relación a los experimentos testigos, lo que permite postular un mecanismo liberador de catecolaminas diferentes.
El EtoH y el AcH administrados por vía venosa en un bolus en la rata producen un reflejo cardiorespiratorio caracterizado por bradicardia, hipotensión y apnea que es bloqueado por vagotomía y atropina. La inyección de estas sustancias directamente en el ventrículo izquierdo no provoca este reflejo. La latencia se reduce, los efectos se intensifican por la administración de ambas sustancias en el ventrículo derecho. La latencia es menor cuando el AcH se administra por vía respiratoria. Se postula que el reflejo es iniciado en los receptores J Pulmonares.
Proyecto 1174/89. Fondecyt. Proyecto B 2680.89/35 DTI U. de Chile.

MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA NECROSIS HEPATICA ALCOHOLICA. (Molecular mechanisms associated with alcoholic liver necrosis). VIDELA,L.A., Unidad de Bioquímica, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La ingesta excesiva y prolongada de alcohol induce diversas alteraciones metabólicas, funcionales y estructurales en el hígado. Estas parecen estar condicionadas por factores nutricionales, genéticos y sexuales, cantidad y período de ingesta, la hepatomegalia y autoinmunidad, o cambios en el flujo sanguíneo hepático. Desde el punto de vista bioquímico, la necrosis hepática alcohólica ha sido asociada a alteraciones metabólicas, que incluyen:
(a) Generación de ACETALDEHIDO como producto intermedio de la oxidación del etanol, metabolito de gran reactividad química, que altera múltiples funciones esenciales, desestabiliza el sistema microtubular y confiere antigenicidad a proteinas que reaccionan con él.
(b) Desarrollo de un requerimiento de O_2 aumentado asociado a una alta tasa de oxidación de alcohol, con caída en la tensión parcial de O_2 a lo largo del sinusoide hepático y desarrollo de una HIPOXIA CENTROLOBULILLAR.
(c) Inducción de un ESTRES OXIDATIVO caracterizado por una elevada producción de radicales libres del O_2 y del etanol, iniciadores de procesos lipoperoxidativos que deterioran oxidativamente las membranas celulares, junto a la depleción de elementos antioxidantes protectores, tales como el glutatión, vitamina E y selenio.
La necrosis hepatocelular en el alcoholismo es, entonces, un fenómeno multifactorial, que puede ser exacerbado por la concurrencia de diversos factores concomitantes (Financiado por DTI,Universidad de Chile;FONDECYT 987/90).

PROYECCIONES TERAPEUTICAS DE LA INTERACCION FARMACOLOGICA ENTRE ALCOHOL Y PROSTAGLANDINAS. (Therapeutic implications of interaction between alcohol and prostaglandins). Guivernau, M. Depto. Farmacol. Fac. Medicina, Univ. de Chile.

Estudios recientes demuestran que el alcohol o su metabolito acetaldehido modifican la produccion de prostaciclina en los vasos y de tromboxano en las plaquetas; las prostaglandinas a su vez modulan diversos efectos producidos por el alcohol. Esta interaccion farmacologica parece participar en el mecanismo de produccion de : 1) la reaccion flushing disulfiran-etanol;2) el efecto protector cardiovascular relacionado con el consumo moderado de alcohol. Nuestros resultados muestran que:1) acetaldehido es un potente estimulante de la produccion vascular de prostaciclina (J. Pharmacol.Exper.Ther., 1988); captopril y dipiridamol potencian este efecto; el consumo cronico de alcohol amplifica esta interaccion (Microcirculation,1987). 2) el consumo cronico y moderado de alcohol aumenta los niveles plasmaticos de lipoproteinas de alta densidad (HDL) (Clin. Res.,1987) y potencia el efecto estimulante de estas sobre la produccion vascular de prostaciclina (Biochem. Pharmacol., 1989). La posibilidad de manipular farmacologicamente con captopril o dipiridamol la reaccion flushing inducida por alcohol, desencadenandola en presencia de niveles no toxicos de acetaldehido constituye un nuevo esquema terapeutico de esta enfermedad con proyecciones clinicas interesantes. La interaccion alcohol-prostaciclina-HDL parece ser responsable del efecto protector cardiovascular inducido por el consumo moderado de alcohol que se manifiesta por una incidencia epidemiologica disminuida de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Financiado por Proyectos FONDECYT 0988-88 y DTI-U. de Chile M-1975-8813.

COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS PLASMATICOS EN SUJETOS NORMALES EN ACLIMATACION ANTARTICA. (Plasma cholesterol and triglycerides in normal individuals in Antartic acclimatation.) Gatica, M., Benítez, R., Marincovich, B. y Arancibia, F. Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina (Norte), Universidad de Chile.

Los cambios en las condiciones de vida (diferencias en ambientación, stress, cambios climáticos, etc.) a que se encuentran sometidas las dotaciones antárticas producen variaciones importantes en los niveles de lípidos sanguíneos. El estudio se está realizando desde 1986 sobre los residentes de la Base Antártica Chilena Bernardo O'Higgins. Cada dotación se encuentra integrada por 20 sujetos sanos, de sexo masculino, con edades promedio de 35 años. Las determinaciones corresponden a colesterol total (CT), a colesterol unido a proteína (C-HDL) y triglicéridos (TG) y se realizan en forma periódica a partir de la primera muestra tomada en Santiago previa al viaje a la Antártica. El estudio se complementa con una evaluación nutricional en que se precisa la ingesta alimenticia. Los resultados se comparan estadísticamente con los obtenidos de un grupo control, con residencia en el territorio central (Stgo.) y que corresponden a 22 voluntarios del Regimiento Buin. Se muestra un aumento significativo del colesterol sanguíneo en los primeros meses de residencia en la Antártica (ej.: de 189-359 mg %, $P<0.05$, en el período 1986-1987), acercándose al final del período a los niveles encontrados antes de la partida. No hay variaciones significativas en los niveles de C-HDL y TG sanguíneos. En todas las dotaciones se observa aumento en la ingesta de calorías totales en los primeros meses de residencia y una significativa disminución del consumo de fibra cruda al final del período. La relación de C-HDL/CT muestra un índice de alto riesgo de producir arterioesclerosis (sobre 4,5) en los primeros meses de residencia, lo que es facilitado por el bajo consumo de fibra cruda, factores de stress y cambios climáticos.

(Patrocinado por INACH.)

Paneles

BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE CIPROFLOXACINA L.CH. VS PRODUCTO INNOVADOR. (Relative biodisponibility of Ciprofloxacin vs innovator product) Biagini, L., Saavedra, I., Chavez, H., Oksenberg, D. Lobos, C., Graber, M. y Morales, V. Centro de Farmacología Clínica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Se estudiaron ocho voluntarios hombres, sanos, con una edad promedio de 21.4 años (rango 20 a 25), sin alergias a medicamentos, no fumadores y que no estaban ingiriendo drogas al momento del estudio. A cada uno se le administró una dosis única de 500 mg tanto de Ciprofloxacina L.CH.(C) como de Baycip(B), determinándose el nivel plasmático (NP) de cada droga(D) a diversos intervalos de tiempo(T), con lo que se construyeron curvas de NP vs T para cada voluntario(V) y para cada D. A partir de estas curvas se calcularon diversos parámetros(P) farmacocinéticos(FC) así como la Concentración máxima(Cmáx), el tiempo máximo(Tmáx) y el área bajo la curva del NP vs T(ABC) de cada D. En base al ABC de cada D se calculó la biodisponibilidad relativa(Frel) de C con respecto a B, con el objeto de determinar su bioequivalencia. Los P FC calculados para C y B fueron respectivamente: constante de absorción: 2.49±1.47 y 2.28±0.68 h^{-1}; tiempo medio de absorción: 0.38±0.21 y 0.34±0.15 h; constante de eliminación: 0.27±0.09 y 0.31±0.17 h^{-1}; tiempo medio de elimación: 2.91±1.09 y 2.79±1.09 h;clearence oral: 640.45±263.11 y 758.08±281.48 ml/min;Cmáx: 2.27±0.34 y 2.41±0.61ug/ml; Tmáx: 1.44±0.43 y 1.31±0.3 h y ABC 14.62 ±4.6 y 13.4±5.21ug h/ml. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas de acuerdo al test de Wilcoxon con un nivel de significación de 0.05. La Frel de C con respecto a B fue de 126.57±56.68% por lo que éstos productos son bioequivalentes.

INFLUENCIA DEL SEXO SOBRE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE CARBAMAZEPINA DOSIS UNICA EN ADULTOS JOVENES SANOS. RESULTADOS PRELIMINARES. (Sex influences on Carbamazepine pharmacokinetics parameters single dose in healthy young adult. Preliminary result). Saavedra, I., Biagini L., Lobos C., Chavez H., Leyton S., Oksenberg, D. Centro de Farmacología Clínica, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

La farmacocinética de Carbamazepina (CBZ), se estudió en 8 voluntarios sanos, edad promedio 26 años (rango 25 a 28), no fumadores, sin alergia comprobada a medicamentos y sin tratamiento farmacológico concomitante. Divididos en dos grupos iguales por sexo, fueron sometidos a la administración de CBZ dosis única 400 mg. (2 comprimidos), con el fin de cuantificar si las diferencias que determina el sexo, modifican los parámetros farmacocinéticos que describen el comportamiento de los niveles plasmáticos (NP) en el tiempo de esta droga en particular.

Los NP de CBZ y su metabolito activo 10,11-Epóxido de CBZ fueron determinados simultáneamente a partir del plasma citratado, usando Columnas de extracción y Cromatografía Líquida de Alta Resolución; Los cálculos fueron realizados sobre un modelo cinético monocompartimental con procesos de absorción y eliminación de primer orden, dando los siguientes resultados para Damas y Varones respectivamente: Constante de absorción (Ka) = 0.992, 0.664 h^{-1}; tiempo medio de absorción ($t_{\frac{1}{2}}a$) = 0.699, 1.044 h; Constante de eliminación (Ke) = 0.016, 0.022 h^{-1}; tiempo medio de eliminación ($t_{\frac{1}{2}}e$) = 43.3, 31.5 h; Concentración máxima (Cmáx) = 5,16, 4.04 ug/ml; tiempo de Cmáx (Tmáx) = 5.0, 5,25 h; Area bajo la de las concentraciones plasmáticas v/s tiempo (ABC) = 345.5, 199.5 ug h/ml y Porcentaje de Metabolización (P Met) = 1.66, 2.78%.

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas de acuerdo al Test T. de Students para muestras no pareadas con un nivel de significación de 0.05 en la ke, Cmax, $t_{\frac{1}{2}}e$, ABC y P. Met.

Financiamiento Proyecto FONDECYT 835/89.

ESTUDIO BIOFARMACEUTICO Y FARMACOCINETICO DE UNA FORMULACION ORAL DE CIPROFLOXACINO. (Biopharmaceutic and Pharmacokinetic study of an oral ciprofloxacine formulation). Briones, J., Morasso, I., Chávez, J., y Arancibia, A. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Unversidad de Chile.

El ciprofloxacino es un nuevo antibiótico del grupo de las quinolonas. Su amplio espectro de acción, que incluye Pseudomona Aeruginosa, y la elevada concentración que alcanza en secreciones y tejidos lo transforma en una interesante alternativa de uso en la práctica clínica. Se estudiaron las características biofarmacéuticas de una nueva formulación oral de ciprofloxacino en comparación con las del producto innovador. Participaron en el estudio 10 voluntarios sanos, 5 hombres y 5 mujeres. Se administró a cada uno 500 mg del medicamento en dos comprimidos de 250 mg. Se recolectaron muestras de sangre por 10 horas. La concentración sérica se determinó utilizando un método por cromatografía líquida de alta resolución, desarrollado en nuestro laboratorio. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron de acuerdo a un modelo abierto de dos compartimentos. En las concentraciones séricas obtenidas para ambos productos, se observó una importante variación interindividual, particularmente notoria en la etapa de absorción. Para el producto en estudio la Cmáx alcanzó un valor de 2,79 ± 0,89 ug/mL., el Tmáx fue de 1,25 horas, el ABC fue de 12,17 ± 3,02 ug h/mL y la vida media de 3,11 ± 0,46 horas. El TMR tuvo un valor de 4,17 ± 0,68 horas. Al comparar estos valores con los obtenidos para el producto innovador por el método de ANOVA múltiple (p 0.05) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La biodisponibilidad relativa del producto en estudio fue de 87,23 ± 17,79%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los productos. Este estudio complementa y confirma datos farmacocinéticos de ciprofloxacino.

INFLUENCIA DE ASPIRINA EN LA BIODISPONIBILIDAD DE ETANOL EN RATAS (Influence of Aspirin on ethanol bioavailability in rats). Contreras Selfa Depto. de Farmacología, Fac. de Medicina, Universidad de Chile.

Evidencias experimentales indican que inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (PG): aspirina e indometacina, interfieren en la dinamia del etanol (E). Ambos fármacos disminuyen el tiempo de narcosis inducido por E en ratones.

Se estudió la influencia de la administración previa de aspirina (A) en la biodisponibilidad de una dosis oral de E en ratas, con el objetivo de comprobar si la disminución de la síntesis de PG causada por A, afecta la cinética de absorción y eliminación de E.

Después de un ayuno de 18 horas, un grupo de ratas recibió 1 g/kg de E al 20%,,una hora después de una inyección i.p. de 100 mg de A. El grupo de control recibió la misma dosis de E posterior a la administración i.p. de $NaHCO_3$ al 1%, que constituye el solvente utilizado para A. Se midieron las alcoholemias en ambos grupos, mediante cromatografía de gases, por un período de 220 minutos. En las curvas de niveles sanguíneos resultantes se midieron las áreas bajo las curvas (ABC) y las constantes de velocidad de eliminación (b).

Los valores obtenidos de ABC demuestran que la administración previa de A reduce significativamente la biodisponibilidad de E, o sea, la cantidad de E que entra a la circulación general. Asimismo, la diferencia en el valor de b, refleja una disminución significativa en la velocidad de disposición de E.

De acuerdo con los resultados obtenidos, puede pensarse que las modificaciones en algunos efectos de E, producidas por inhibidores de la síntesis de PG, podrían estar relacionadas con variaciones en la cinética de E administrado por vía oral.

Financiado por Proyecto DTI B 2898-8923.

ACCION DE METILERGONOVINA SOBRE LA MOVILIZACION DE K^+ EN EPITELIO DE ALTA RESISTENCIA (Action of methylergonovine on the K^+ movilization in high resistance epithelium).

Sobrevía, L. (*,+); Fuentes, O.; Olavarria, L.; González, C. y Parra, S. Laboratorio de Fisiología, Fac. Rec. Naturales. Universidad del Bío-Bío. (*) Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

Anteriormente informamos que metilergonovina (ME) administrada al medio de baño serosal en epitelio abdominal aislado de anfibio, generaba una disminución de la resistencia al paso apical de Na^+. Este trabajo fue realizado con la finalidad de conocer la acción de ME sobre la movilización de K^+ a nivel basolateral en dicha preparación.

Piel abdominal aislada de sapo Pleurodema thaul, dispuesta en cámara de Ussing modificada fue expuesta por ambos lados a solución Ringer normal y ME 50uM fue adicionada al medio de baño serosal; así, la diferencial de potencial transepitelial (DP) y corriente de cortocircuito (CCC) fueron aumentadas ($p < 0.01$). Cuando el tejido fue expuesto por su lado serosal a Ringer libre de Ca^{+2} el efecto de ME persiste; pero éste fue bloqueado al adicionar $BaCl_2$ 2mM al medio serosal de la preparación. En estas condiciones el consumo de oxigeno del tejido fue disminuido ($P < 0.01$). Por otra parte, después de administrar amilorida 100uM al medio mucosal o cuando la piel fue previamente incubada con indometacina 1uM, el efecto de ME no se manifiesta. Se plantea que ME generaría un aumento del eflujo de K^+ independiente de Ca^{+2} en el medio serosal. (+) Se agradece la ayuda financiera de THE BRITISH DIABETIC ASSOCIATION, U.K.

TRANSPORTE DE L-LEUCINA EN GLANDULAS OXINTICAS AISLADAS (L-leucine transport in isolated oxyntic glands).

Sobrevia, L. (*) y Bravo, I.. Depto. Cs. Fisiológicas, Fac. Cs. Biológicas y R.N., Universidad de Concepción. (*): Depto. Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

Anteriormente informamos la cinética del transporte de L-alanina a través del borde basolateral de glándulas oxínticas aisladas de conejo. Continuando con el estudio de la identificación de los sistemas de transporte de L-aminoácidos neutros en dicha preparación, fue medida la captación de L-leucina-(H^3) en este modelo.

Glándulas aisladas de la mucosa corpofúndica del estómago fueron incubadas en un medio basal con L-leucina-(H^3) y medida la fracción de aminoácido captado por las células. La captación máxima de L-leucina fue de 7.1 $nmol.mg^{-1}$. Después de agregar al medio de incubación L-leucina no marcada en concentraciones crecientes, se pudo observar que la captación siguió una cinética de saturación con un Kt= 4 mM y Jm= 4 $umol.\ mg^{-1}.\ 30\ seg^{-1}$. La captación de L-leucina -(H^3) fue inhibida por L-isoleucina 5 mM (Ki= 14.08 mM) y L-fenilalanina 5 mM (Ki= 12.14 mM); en cambio, L-alanina, L-serina y L-cisteína (todos a 50 mM) no la modificaron. Todos los resultados indicados fueron independientes de la presencia de sodio en el medio de incubación glandular. Tales resultados sugieren que L-leucina es transportada a través de la membrana basolateral de glándulas oxínticas, principalmente por medio del sistema L.

Proyecto D.I. : 20.33.38 Universidad de Concepción.

ACCION DE LA CLORPROMAZINA EN PIEL ABDOMINAL DEL SAPO *Pleurodema thaul* (Chlorpromazine action on the abdominal skin of the toad *P. thaul*).

Albornoz, J. Concha, J. Departamento de Cs. Fisiológicas. Facultad de Cs. Biológicas y de Rec. Naturales. Universidad de Concepción.

La piel abdominal del *Pleurodema thaul* a semejanza con los túbulos renales en el hombre, se caracteriza por ser un epitelio de alta resistencia que ha sido utilizado como un modelo para el estudio de la acción de hormonas, drogas, neurotransmisores, etc.

La clorpromazina (CPZ) es una fenotiazina utilizada en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas, pero cuyo mecanismo de acción aún no ha sido completamente dilucidado. En consecuencia, se inició el estudio de la acción de esta droga sobre la corriente de corto circuito (CCC) y diferencia de potencial transepitelial (PD) de la piel de sapo montada en una cámara de Ussing.

La presencia de 1 x 10^{-5} M CPZ colocada, tanto en el lado mucosal como serosal de la piel, evoca un aumento de la CCC y de la PD de diferentes magnitudes, e inhibe la acción estimulante de la noradrenalina y de la angiotensina II (10^{-6} M) situación que puede responder a una inhibición de la calmodulina por acción de la CPZ. Por otra parte, la presencia de bloqueadores adrenérgicos (propanolol o difenamide, 10^{-6} M) no afectaron los parámetros antes señalados, por lo que se puede descartar un mecanismo de acción adrenérgico de la CPZ. La presencia de $BaCl_2$ (2mM) en el lado serosal, o de amilorida (10^{-4} M) en el lado mucosal resulta en una inhibición del efecto de la CPZ, los que sugiere que esta droga actúa aumentando la permeabilidad de los iones Na^+ a nivel de la membrana apical y de los iones K^+ sobre la basolateral.

PROYECTO 20.33.30 Dirección de Investigación. U de Concepción.

INTERACCION DE XENOBIOTICOS CON ENZIMAS METABOLIZANTES DE DROGAS EN RATAS. (Effects of xenobiotics on drug-metabolizing enzymes in the rat).

Del Villar E., Gaule C., Vega P. y Carrasco M. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago.

Cimetidina, famotidina y ranitidina son inhibidores de la secreción gástrica ácida por lo que su prescripción está indicada en el tratamiento de la úlcera gástrica. Estos compuestos se metabolizan a través del sistema hepático de oxidasas de función mixta y existen evidencias que éstos interfieren con el metabolismo dependiente del citocromo P-450 de varias drogas.

Este trabajo muestra la interacción de los antagonistas de los receptores H_2 con el citocromo P-450 microsomal hepático de ratas.

Experimentos in vitro muestran que cimetidina 4 mM produjo 85% inhibición de la N-desmetilación de aminopirina. Famotidina y ranitidina inhibieron 28% y 20% respectivamente. Famotidina es un inhibidor competitivo de la reacción, con una KI de 1.38 mM. La N-desmetilación de morfina no fue afectada por la adición de los antagonistas. Los microsomas hepáticos de ratas pretratadas durante 16 días con los antagonistas no presentaron variación en los contenidos de citocromo P-450. Sin embargo cimetidina y ranitidina produjeron una disminución significativa en el contenido de proteína microsomal hepática.

Estudios cinéticos in vitro no revelaron cambios en la afinidad de la aminopirina por la enzima. Las interacciones de los ligandos y antagonistas in vitro con el citocromo P-450 microsomal después de los tratamientos fueron diferentes a los controles.

Se discuten los presentes resultados en relación a los factores que determinan las diferencias onservadas en los experimentos in vitro e in vivo realizados.

Proyecto B-2666-9034 DTI

LA ENERGETICA MITOCONDRIAL DEL SNC EN LA ALCOHOL(EtOH) BENCENO (Bz) ADICCION EXPERIMENTAL. Egaña, E.,*Maureira, J.,*Zuleta, R. & Ramirez, M.T. Universidad de Chile; Facultad de Medicina; Instituto de Medicina Experimental; Lab. de Neuroquímica - Santiago 7 - Chile. Nuestro Instituto ha comunicado previamente (Egaña et. al.1987 & 1989) resultados sobre la acción recíproca de la ingesta de EtOH e inhalación de Bz ("Neopren") y también estudios conductuales con el open field test demostraron efecto deletéreo sobre SNC (ambas drogas por separado o en conjunto). En el presente trabajo nos interesó conocer algunos aspectos moleculares del SNC afectado y para ello se eligió el estudio de la energética mitocondrial, es decir de los organelos subcelulares neuronales cuya función está ligada en un 80% aprox., a la función neuronal. Rata adulta Wistar♂(36) y ♀(36); separadas en dos grupos de 18 animales por sexo. El primer grupo se sometió a Selección Libre de Etanol (S.L.E.) ofreciendo a cada animal en bebederos aforados: H_2O y sol. EtOH v/v 3, 12, 18 & 25% por 10 semanas, iniciando posteriormente a este periodo la exposición diaria a Bz de 100 ml/Kg rata (30 minutos) durante 11 semanas. El segundo grupo se expuso a inhalación de Bz 8 semanas y a partir de la 4a se asoció al estudio de S.L.E. Finalizadas estas etapas, las ratas se sacrificaron y se realizó estudio de transporte mitocondrial en tres áreas de SNC: corteza cerebral, hipotálamo y cerebelo. Se comprobó especialmente en ♀, que a mayor tiempo de exposición al tóxico mayor inhibición de los parámetros mitocondriales estudiados, siendo las áreas más afectadas hipotálamo y cerebelo. El efecto inhibitorio del Bz sobre la actividad respiratoria mitocondrial fue particularmente notorio al estudiar estado 3. Los resultados encontrados concordaron con hallazgos anteriores (Egaña et al.).

(*) Alumnos Investigadores - Facultad de Medicina - Universidad de Chile.

DIFERENTE SENSIBILIDAD AL DISULFIRAM EN RATAS UChA y UChB. (Different sensitivity to Disulfiram in UChA and UChB rats). Quintanilla M.E., Isea G., Tampier L. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En el presente trabajo se estudió el efecto de Disulfiram(D) en alcoholemias y acetaldehidemias obtenidas después de la administración de etanol(EtOH) en ratas de los linajes UChA (bajo consumidor de etanol) y UChB (alto consumidor de etanol). Así como sobre el efecto hipotérmico inducido por la dosis de EtOH y sobre la actividad de la aldehido deshigrogenasa (AlDH).

Ratas machos de ambos linajes fueron tratadas con dos dosis (300 mg/kg p.o.) de D, 17 y 24 horas antes del experimento. Luego se les administró EtOH (2.76 g/kg i.p.) y se midieron los niveles sanguíneos de EtOH y AcH por cromatografía de gases y el descenso de la temperatura corporal (t°) con un termómetro electrolaboratier. En otro grupo de ratas se aislaron mitocondrias hepáticas y se estudió la actividad de la AlDH midiéndose la tasa de desaparición de AcH, por cromatografía gaseosa.

Los resultados muestran que el D. induce una leve disminución de la velocidad de eliminación sanguínea de etanol, en ambos linajes. En cambio D indujo un mayor nivel de AcH en sangre de ratas UChA (159 & 23 µM control (Co))que en UChB (44 & 26 µM Co) y un mayor descenso de la t° en ratas UChA (-5 & -3 °C Co) que en UChB (-3 & -3 °C Co). La actividad de la AlDH fue inhibida en un 75% en UChA y en un 50% en UChB con respecto al control.

Financiado Proyecto B.2898-8923, DTI. Universidad de Chile.

MECANISMOS ADENOSINERGICOS EN EL DESARROLLO DE TOLERANCIA Y DEPENDENCIA DE BENZODIAZEPINAS (Adenosinergic mechanisms on tolerance to and physical dependence on benzodiazepines). Germany, A., Contreras, E. Farmacología, Dpto. de Ciencias Fisiológicas,Universidad de Concepción.

En este trabajo se muestran algunas de las características de la tolerancia y de la dependencia física inducidas por una benzodiazepina,el alprazolam, en el ratón y se estudia la acción que tienen algunos agonistas purinérgicos en estos procesos.

Mediante la administración s.c. de un preparado de absorción lenta de alprazolam se induce tolerancia y dependencia a los 8 días.

La intensidad de la tolerancia se evaluó mediante el análisis del efecto de una dosis test de alprazolam en la habilidad motora en ratones forzados a permanecer en dos posiciones predeterminadas en una rejilla vertical. El efecto observado en éstos se comparó con la acción de la dosis test en grupos inyectados con los análogos de adenosina:cloroadenosina(CADO), los isómeros L y D de fenilisopropiladenosina (L-PIA y D-PIA).

La dependencia física se evaluó mediante la apreciación de la intensidad del síndrome de privación inducido por flumazenil (10 mg/kg i.p) en ratones tratados crónicamente con alprazolam.

L-PIA y CADO disminuyeron la tolerancia en tanto que D-PIA resultó inefectiva. La intensidad del síndrome de abstinencia inducido por flumazenil en grupos de ratones tratados con alprazolam en suspensión, fue atenuada en forma significativa (prueba de U. Mann Whitney)en los grupos tratados con L-PIA (0.08-0.16 mg/kg s.c. 3 veces al día), en cambio, CADO y D-PIA no modificaron la dependencia física.

Proyectos Fondecyt 0699-89 y Dirección de Investigación, Universidad de Concepción 20.33.52.

EFECTOS CONDUCTUALES DE LA REPOSICION DE ESTRADIOL Y PROGESTERONA EN RATAS OVARIECTOMIMIZADAS (Behavioral effects of estradiol and progesterone replacement in ovariectomized rats). Diaz-Veliz, G., Urresta, F. y Mora, S. Depto. Preclinicas, Division Oriente, Fac. de Medicina, Universidad de Chile.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la influencia de las hormonas ovaricas sobre los cambios conductuales observados en la rata, a traves del ciclo estral.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembras (aprox 200 gr.), las cuales fueron ovariectomizadas bajo anestesia eterea. 14 ds. despues fueron tratadas con estradiol (E), 2 us/rata. Ademas, se les inyecto 5 ms progesterona (P), 6 o 20 hr antes de los ensayos conductuales, los cuales se realizaron 48 horas despues de E. Se estudiaron la adquisicion de respuestas condicionadas (RC) y la actividad motora.

E inhibio adquisicion de RC y grooming, aumento las levantadas y sacudidas de cabeza. P 20 hrs aumento las sac. de cabeza y P 6 hrs. aumento la motilidad y disminuyo el grooming El uso de E + P demostro que P antagoniza el efecto de E sobre adquisicion de RC, potencia efectos sobre motilidad y levantadas, sin alterar otras respuestas motoras.

Las variaciones conductuales, que se presentan en el ciclo estral, dependerian principalmente de fluctuaciones en los niveles endogenos de E. P podria ejercer un efecto indirecto, talvez modulando los efectos de E.

Proyectos FONDECYT 1084/89 y DTI B-2707.

EFECTOS CONDUCTUALES DE UN ANTAGONISTA SINTETICO DE LHRH EN RATAS. (Behavioral effects of a LHRH synthetic antagonist in rats). Mora, S., Urresta, F. y Diaz-Veliz, G. Depto. Preclicas, Division Oriente, Fac. de Medicina, Universidad de Chile.

En trabajos anteriores hemos demostrado que durante la etapa de estro se producen importes cambios conductuales en la rata hembra, en particular inhibicion del condicionamiento aversivo. Efectos semejantes son inducidos por LHRH en machos y hembras. En este trabajo se investisaron los efectos conductuales del antagonista de LHRH, p-Cl-phe-LHRH.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos y hembras de aprox 200 gr. Las hembras fueron tratadas, al mediodia del proestro, con 10 ug SC del antagonista. Los ensayos conductuales se efectuaron en la manana del 2o o 3er dia despues de la inyeccion. Los machos fueron inyectados 90 min antes de los ensayos, los cuales consistieron en registro de respuestas motoras y adquisicion de respuestas condicionadas de evitacion (RC).

En las hembras, la administracion del antagonista evito el deterioro del condicionamiento durante el estro y disminuyo las sacudidas de cabeza. Estos efectos son los opuestos a los inducidos por la inyeccion de LHRH, haciendo pensar que esta hormona podria jugar un rol importante como modulador del comportamiento de la rata hembra. El antagonista no provoco efectos significativos en los machos.

Proyectos FONDECYT 1084/89 y DTI B-2707.

TEST DE CAMPO ABIERTO: VENTAJAS DE SU REGISTRO MEDIANTE VIDEO (Open-field test: Videotape recording advantages) Passig, C., Saavedra, M.A., Salvo, J., Benito, M., Olivares, R., Pimstein, M. y Vogel, E. Facultad de Medicina, Depto. Fisiología y Biofísica, Universidad de Chile.

Ampliamente utilizado en el análisis de la conducta animal, los estudios en Campo Abierto (C.A.) presentan una gran diversidad tanto en los aparatos y técnicas utilizadas, como en el análisis e interpretación de los resultados. Se han estudiado múltiples parámetros derivados del test como índices de reactividad emocional en situación novedosa (IRESN) y exploratividad, siendo los más utilizados en nuesto laboratorio: Tiempo de deambulación al 1º y 3º minuto, "rearing" (Tiempo en que la rata permanece sobre sus dos patas posteriores), penetración al cuadrado interno, latencia y cantidad de defecación y micción, todos medidos durante la realización del test. Por otro lado, se ha destacado la importancia que tendría el entorno del C.A. en el rendimiento del animal (Temperatura ambiente, luminosidad, hora, ruidos, número de experimentadores, etc.).

Se registró, mediante técnica de video, las sesiones de C.A. de 24 ratas albinas de 2 meses de edad. Los IRESN antes mencionados fueron medidos tanto directamente como desde el video, no encontrándose diferencias significativas. Esto nos permite afirmar que el video constituiría una valiosa herramienta en el estudio de C.A., ya que presenta las siguientes ventajas: 1) Un número mínimo de experimentadores realizando el test, 2) Estandarización de las condiciones ambientales, 3) Menor influencia de las variables del entorno sobre el animal, 4) Corroboración de los datos obtenidos y 5) Estudio objetivo de los IRESN y sus implicancias en conducta animal.

Proyecto FONDECYT 118/88

MODIFICACION DEL CANTO DEL SAPO DE CUATRO OJOS, *PLEURODEMA THAUI*, POR ESTIMULACION ACUSTICA. (Modification of the call of the four-eyed toad, *Pleurodema thaui*, by acoustic stimulation). Penna, M. y Señ, R. Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina y Departamento de Ciencias Biológicas Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

El canto nupcial de los sapos machos atrae a hembras receptivas e induce respuestas vocales en otros machos. El canto de *Pleurodema thaui* está compuesto por una prolongada serie de notas de amplitud modulada que varios individuos emiten formando coros. Mediante experimentos de estimulación con cantos naturales se intenta establecer el significado funcional del canto nupcial durante la actividad reproductiva de *P. thaui*.

4 sujetos fueron estimulados a cantar reproduciendo un canto nupcial en cinta magnética a traves de un parlante ubicado a 1-1.5 m de un individuo aislado en el área de reproducción. El estímulo era registrado directamente en un canal de una grabadora Uher stereo y en el otro canal se registraba la respuesta vocal mediante un micrófono ubicado a 0.2-1.0 m del individuo. Las respuestas fueron analizadas mediante un osciloscopio con persistencia de imagen. La presión de sonido de estímulos y respuestas se determinó comparando la amplitud de estos sonidos con la señal de un calibrador acústico Bruel & Kjaer 4230.

Las respuestas a estímulos de intensidad alta (89-94 dB SPL) tienen un mayor número de notas (63-68) que con estímulos de intensidad baja (75-78 dB SPL), (30- 65 notas). Durante la presentación de estímulos de intensidad alta los individuos respondían con cantos que contienen notas prolongadas compuestas por 6-9 pulsos y separadas por intervalos irregulares. Al cesar el estímulo las notas son más breves, compuestas por 4-5 pulsos y repetidas a intervalos regulares. Durante la presentación de estímulos de intensidad baja no se observan notas prolongadas.

La alteración de la estructura temporal del canto de *P. thaui* durante la presentación de un canto de la propia especie facilitaría la detección del sonido que emite el individuo estimulado. Esta respuesta puede constituir una señal de advertencia para otros machos que cantan simultáneamente a corta distancia.

Financiado por DTI, Universidad de Chile y FONDECYT.

EFECTO DE DIAZEPAM SOBRE EL CONSUMO VOLUNTARIO DE ETANOL, AGUA Y ALIMENTO EN RATAS UChA Y UChB. (Effect of diazepam on the voluntary consumption of ethanol, water and solid food in UChA and UChB rats). Alvarado, R. Departamento de Farmacologia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En el curso de investigaciones acerca de acciones especificas de fármacos sobre el consumo de alcohol hemos entrado al estudio de ansioliticos. El asunto ha sido poco estudiado en la literatura y más bien se ha publicado ausencia de efectos del diazepam sobre el consumo de alcohol. Sin embargo como la dosis utilizada ha sido 1 mg/kg y en una sola raza de ratas, nos ha parecido necesario estudiarlo en dosis variables en ratas de nuestros linajes de bajo (UChA) y alto (UChB) consumo de etanol.

Como es sabido que los fármacos que modifican el consumo de calorias totales, modifican en el mismo sentido el consumo de alcohol, se ha estudiado al mismo tiempo el consumo de alimento y los datos se han analizado de acuerdo con el método propuesto por nuestro Depto. (ALCOHOL 5,15-19,1988).

Las ratas de 2-3 meses de edad se colocaron en jaulas individuales con una dieta equilibrada compuesta sólo de productos vegetales. El consumo de alcohol y agua se registró diariamente y el alimento sólo durante los periodos experimentales. Después de un mes en estas condiciones se constituyeron grupos de machos y hembras de ratas UChA cuyo consumo diario era inferior a 3 ml de solución de alcohol al 10% v/v por 100 gramos de peso corporal y ratas UChB cuyo consumo era superior a este nivel.

El Diazepam (Roche) se administró por via i.p. en dosis de 0,5, 1, 2 ó 4 mg/kg durante 3 dias y los consumos en el periodo de tratamiento se compararon con un periodo equivalente de la semana anterior y la semana siguiente.

Los resultados mostraron que el Diazepam en dosis de 0,5 mg/kg no alteró los consumos de etanol, agua y alimento en las ratas de ambos linajes. En las ratas UChA el diazepam fué igualmente ineficaz en todas las dosis estudiadas, mientras que en las ratas UChB, produjo una disminución especifica del consumo de alcohol, estadisticamente significativa, en las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg. Estos resultados hacen pensar que en las ratas UChB influyen en el apetito o la saciedad de alcohol neuronas GABAérgicas.

Financiado por Proyecto DTI B 2898-8923

EFECTOS DE NECA SOBRE LA ANALGESIA, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA DE MORFINA. (Effects of NECA on analgesia, tolerance and dependence on morphine in mice).

L. Quijada, M. Villar, A. Germany, E. Contreras. Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Concepción.

La administración de morfina aumenta la liberación de purinas bajo varias condiciones experimentales. Algunos autores han mostrado que tanto adenosina como algunos de sus análogos estables incrementan la analgesia morfínica En este trabajo se estudia el efecto de N-etilcarboxamidoadenosina (NECA) sobre la estimulación térmica y sobre el efecto antinociceptivo, tolerancia y dependencia producidos por morfina.

El efecto antinociceptivo se midió por el procedimiento de hot-plate a 55ºC. La dependencia se determinó midiendo la intensidad de los signos del síndrome de abstinencia desencadenado por naloxona. La tolerancia se evaluó mediante el uso de una dosis test de morfina, comparando su efecto en animales con o sin administración previa del analgésico.

NECA por sí sola aumentó el umbral de reacción de los ratones al estímulo calórico. El efecto fue más notorio por vía i.p. que por vía i.cv. Sin embargo no incrementó significativamente el efecto antinociceptivo de morfina con ninguna de las dosis ensayadas v.i.p. ni v.i.cv., y no modificó la tolerancia inducida por morfina en las condiciones señaladas. NECA disminuyó significativamente el síndrome de supresión provocado por naloxona, pero solo con la dosis menor.

Los resultados son concordantes con la actividad analgésica inducida por adenosina y algunos análogos. La atenuación del síndrome de abstinencia morfínico puede ser el resultado de la disminución de la liberación de neurotransmisores que ejercen análogos de purinas.

Proyecto 20.33.52, Dirección de Investigación, Universidad de Concepción y Fondecyt 0699-89.

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LAS CONECCIONES INTERHEMISFERICAS DE LA CORTEZA VISUAL DE LA RATA INDUCIDAS POR ADMINISTRACION DE YOHIMBINA DURANTE LA VIDA TEMPRANA. (Functional disturbances of interhemispheric connections of the rat visual cortex induced by yohimbine treatment early in life)

Ruíz S., Pérez H., Hernández A. y Soto Moyano R. Unidad de Neurofisiología y Biofísica, INTA. Universidad de Chile.

Existen evidencias que la desnutrición temprana induce hiperactividad noradrenérgica central (HNC). Junto a esto se sabe que noradrenalina es un importante regulador de procesos regresivos que normalmente ocurren durante la sinaptogénesis, tales como muerte celular y poda de axones. Tomando en conjunto ambas observaciones se puede llegar a la hipótesis que la HNC, consecutiva a los variados trastornos metabólicos, endocrinos, etc. que conlleva la desnutrición, podría magnificar los procesos regresivos y por lo tanto, provoca deficits en el desarrollo normal del cerebro. El presente estudio fue diseñado para investigar si la inducción farmacológica temprana de HNC por yohimbina puede provocar en ratas normales trastornos funcionales en la conectividad cortical similares a los inducidos por desnutrición. Los resultados electrofisiológicos, obtenidos a los 45-50 días de edad, muestran que la administración de yohimbina entre los días 5 y 16 de vida postnatal (2.5 mg/Kg/día i.p.) produjo cambios en el patron de respuestas transcallosas evocadas en la corteza visual caracterizados por una reducción de la amplitud de las respuestas, como así mismo, por una reducción de la extensión del campo de proyección de actividad máxima. Estos resultados sugieren que la administración de yohimbina durante la vida temprana induce alteraciones funcionales en la conectividad interhemisférica de las áreas visuales, probablemente por exacerbación del rol trófico normal de la noradrenalina durante la sinaptogénesis. Proyecto FONDECYT No. 29/1988.

INFLUENCIAS REGIONALES Y ENDOCRINAS SOBRE LOS NIVELES DE NA EN LA CORTEZA CEREBRAL Y SOBRE LA LIBERACION DE ^{3}HNA DESDE CORTES CORTICALES, EN LA RATA. (Regional and endocrine influences on NA levels of cerebral cortex and on release of ^{3}HNA from cortical slices, in the rat).

Belmar J., Parada S., Gallegguillos X., Forray M.I. Lab. Farmacología Bioquímica, Unidad de Neurotransmisión Química, Depto. Biología Celular y Molecular de la P. Universidad Católica de Chile.

En los últimos años se está considerando con interés creciente un papel modulador de la inervación noradrenérgica de la corteza cerebral (CC) hacia otros sistemas sinápticos. A su vez, ella podría ser modificada por el estado endocrino del animal. Estas hipótesis se han empezado a estudiar en nuestro grupo, encontrando que en la corteza occipital (CO), la liberación del neurotransmisor (NT) noradrenalina (NA) se facilita durante la etapa de diestro 2 (D2) del ciclo estral (CE). En este trabajo se estudia la liberación de (^{3}HNA) desde la corteza frontal (CF) de la rata en algunas etapas del CE y los niveles de NA en esta región durante el ciclo. Los resultados se comparan con los obtenidos en CO.

En CF los niveles de NA se midieron por HPLC con detección electroquímica. De CF y CO se obtuvieron cortes (250 um) que fueron cargados con ^{3}HNA y luego, superfundidos. Se midió, la liberación basal (LB) del trazador y la inducida (LI) por estímulos depolarizantes de K^+ (20 y 40 mM). La diferencia entre ambos tipos de liberación representa la llamada liberación neta (LN). La participación de autoreceptores en el proceso de liberación se controló con el empleo de Yohimbina ($1x10^{-5}$M). A diferencia de lo observado en CO, en la CF de la rata no se encontró diferencias durante el estro (E) y D2, ni en LN ni en la LF. Sin embargo, en CF la LB resultó significativamente mayor en D2. Además, en esta region la Yohimbina no modificó ni LF ni la LN. En CO, la droga aumentó ambos tipos de liberación. En CF, los niveles más bajos de NA se encontraron durante el E.

Los resultados sugieren diferencias regionales para la inervación noradrenérgica de la CC., explicadas como probables adaptaciones funcionales o debidas a efectos endocrinos.

Financiado por Proyecto FONDECYT 89/0490.

FACTORES QUE MODIFICAN LA LIBERACION DE ^{3}HNA DESDE LA CORTEZA FRONTAL DE LA RATA. (Factors that modify release of ^{3}HNA from the rat frontal cortex).

Parada S., Carreño P., Gallegguillos X., y Belmar J. Laboratorio de Farmacología Bioquímica, Unidad de Neurotransmisión Química, Depto. Biología Celular y Molecualr, P. Universidad Católica de Chile.

En nuestro laboratorio se han caracterizado algunos parámetros relacionados con la neurotransmisión química noradrenergica (NTQ-NA) en la corteza cerebral de la rata. Uno de los modelos estudiados ha sido el del animal sometido durante el período de desarrollo crítico (PDC) del sistema nervioso a déficit calórico-protéico (DCP), desarrollado en el INTA de la U. de Chile. En él, se ha encontrado un estado de hipernoradrenergia con altos niveles del neurotransmisor noradrenalina y facilitación de su liberación. A fin de entender los mecanismos involucrados en estos cambios, se ha buscado mediante el uso de drogas que modifican la NTQ-NA en animales normales, obtener un modelo neuroquímico similar al observado en el animal con DCP. En este trabajo, se presentan los resultados obtenidos en la región frontal de la corteza cerebral de animales tratados con Yohimbina (YOH) durante el PDC del SN. Se midieron los niveles de NA mediante HPLC con detección electroquímica y la liberación basal e inducida de ^{3}Hnoradrenalina (^{3}HNA) recién incorporada.

Se encontró que ni la YOH, ni el DCP modificaron la liberación basal ^{3}HNA. Sin embargo, el tratamiento con la droga durante el PDC, disminuyó las liberaciones inducidas (K^+, 40 mM) y neta de ^{3}HNA, estudiadas a los 17 y 45 días de edad, a niveles comparables a los observados en animales con DCP. Los niveles de NA en los animales tratados con YOH no alcanzaron a ser significativamente mayores que los de animales controles. La YOH in vitro no aumenta la liberación de ^{3}HNA en los animales con DCP. Los resultados sugieren la participación de autorreceptores en los mecanismos responsables del DCP.

(Investigación financiada por Proyectos Fondecyt 29/1988 y 490/89).

LIBERACION DE GABA ENDOGENO DESDE CORTES DE SUSTANCIA NIGRA: CARACTERISTICAS DEL SISTEMA Y EFECTO DE AGONISTAS DOPAMINERGICOS. (Release of endogenous gaba from substantia nigra slices: characteristics of the system and the effect of dopamine receptor ligands).

Andres, E., Fiedler, J., Forray, M.I. y Bustos,G., Laboratorio de Farmacología-Bioquímica, Facultad de Ciencias Biologicas, P. Universidad Católica de Chile, Santiago.

La Sustancia nigra (SN) es la región del sistema nervioso central con la más alta densidad de inervación gabaérgica proveniente en su mayor parte desde el cuerpo estriado y globus pallidus. Abundante evidencia indica que la dopamina (DA) es liberada desde dendritas de neuronas de la SN compacta. La DA liberada podría tener efectos regulatorios sobre las neuronas DAérgicas o sobre otras estructuras neuronales presentes en SN, como el sistema gabaérgico. Nuestro objetivo de trabajo ha sido caracterizar la liberación de GABA endógeno desde cortes de SN de rata y estudiar los posibles efectos regulatorios del sistema DAérgico sobre la liberación de GABA.

Cortes de SN se colocaron en una cámara y se superfundieronn con Krebs-Ringer-Hepes (KRH). Luego de un período de lavado se estimularon con KRH-K^+ (25 a 70 mM) o con estímulo electrico (E.E.). La liberación de GABA se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) acoplada a detección fluorimétrica.

Los resultados obtenidos muestran que la liberación de GABA es dependiente del grado de despolarización producido ya sea por un aumento de los iones K^+ o por un aumento del voltaje aplicado, como asimismo por un aumento de la frecuencia de la estimulación. La liberación de GABA evocada por K^+ o por E.E. es dependiente de Ca^{2+}. Además, la liberación de GABA evocada por E.E. es fuertemente inhibida por TTX. Por otra parte Apomorfina (50 uM), agonista mixto de receptores dopaminérgicos D1 y D2, aumenta en forma significativa la liberación espontánea de GABA.

Estos resultados muestran que el GABA es liberado, en una forma dependiente de calcio, desde un compartimiento neuronal de la SN y que podría existir una acción regulatoria del sistema dopaminérgico sobre la liberación de GABA en esta región cerebral.

(Investigación financiada por proyecto FONDECYT 88-0433)

MODULACION DE LA LIBERACION DENDRITICA DE DOPAMINA POR RECEPTORES DE N-METIL-D-ASPARTATO EN SUBSTANTIA NIGRA DE RATA: ROL DE GLICINA. (Modulation of dendritic dopamine release by N-methyl-D-aspartate receptor ligands in rat substantia nigra: Role of glycine).

Roa, A. y Bustos, G. Laboratorio de Farmacología-Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, P. Universidad Católica de Chile, Santiago.

Estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado la existencia, en sustancia nigra (SN), de receptores a N-metil-D-aspartato (NMDA), cuya estimulación provoca la liberación dendrítica de dopamina. En otras regiones cerebrales se ha demostrado la presencia de sitios receptores de glicina, insensibles a estricnina, asociados al complejo receptor de NMDA y que modulan finamente la función de este receptor.Se decidió estudiar la posible existencia de este receptor de glicina en SN.

Cortes de SN se incubaron con Dopamina tritiada (H^3-DA) y se superfundieron con Krebs-Ringer-Fosfato carente de Mg^{2+}. La liberación fue evocada por agonistas de receptores de NMDA. La liberacion evocada por L-Glutamato y por NMDA fué bloqueada en un 95% por la presencia del ión Mg^{++} (1.2 mM), un 90% por un antagonista no competitivo de receptores a NMDA, el MK-801 (7.5 uM), y un 69% por estricnina (10 uM). La liberación, estricnina-insensible, evocada por L-Glutamato, fue además bloqueada en un 95% por el ácido kinurénico (1 mM). El efecto de este último fue revertido totalmente por glicina y por los isómeros "D" de la serina y alanina. Sin embargo, la liberación evocada por N-Metil-D-Aspartato y bloqueada por MK-801, no pudo ser revertida al agregar glicina (10 uM) al medio de superfusión.

Los resultados presentes nos permiten proponer que la liberación dendrítica de dopamina en SN es modulada por glicina, a través de la interacción de este aminoácido con un sitio receptor insensible a estricnina, asociado al complejo receptor NMDA-ionóforo de calcio.

(Investigacion financiada por Proyecto Fondecyt 88-0433).

CORTICOSTERONA DISMINUYE POTENCIALES POST-SINAPTICOS INHIBITORIOS EN CELULAS DE HIPOCAMPO Y NEOCORTEZA DE RATA. (Corticosterone decreases inhibitory Post-Synaptic Potentials in rat neocortical and hippocampal cells).

Zeise, M. L., Arriagada, J. R. (2), Teschemacher, A. y Zieglgänsberger, W. (1), Max-Planck-Institute for Psychatry, Clinical Neuropharmacology, MUNCHEN-GERMANY. (1) y Laboratorio de Neurobiología Molecular, F. C. B., Universidad Católica de Chile, SANTIAGO-CHILE (2).

Las hormonas esteroidales actúan a través del genoma induciendo síntesis de mRNA. Evidencias recientes indican que los esteroides pueden afectar directamente respuestas de membrana en neuronas. Investigamos la acción de corticosterona (CT) sobre propiedades de membrana y potenciales sinápticos de neuronas de rata.

Registros intracelulares convencionales se hicieron en rebanadas de corteza frontal e hipocampo. Se agregó al líquido de perfusión CT (10-7 a 10-5M). La excitabilidad neuronal se redujo debido a una disminución de la corriente rectificadora de entrada. CT (10-5M) no alteró los potenciales de reposo ni los umbrales para evocar potenciales postsinápticos. Los IPSP precoces y los tardíos se redujeron. En cambio los EPSP evocados a intensidades bajas de estimulación no se afectaron. La CT aumentó las Post-Hiperpolarizaciones que siguen a trenes de espigas en la mitad de las neuronas del hipocampo. La aplicación tópica cercana de CT reducía inmediatamente los IPSP.

Estos hallazgos apoyan la idea de que los esteroides producen efectos en receptores de membrana, tal vez sobre receptores para GABA.

Correspondencia: Dr. M. Zeise
Kraepelinstrasse 2
D-8000 München 40
GERMANY

COMPONENTES ENDOGENOS DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO (PEA) Y TIEMPO DE REACCION MOTORA.

Corail,J.; Pérez,H.; Camposano,S. y Lolas,F. Unidad de Psicofisiología, Depto. de Fisiología, Fac. de Medicina, U. de Chile.

La latencia de los componentes endógenos del potencial evocado auditivo (PEA) P2, N2 y P3 está relacionada con el procesamiento y preparación de la conducta manifiesta, pero no es reductible a tales procesos. Las posibles asociaciones o disociaciones se exploran estudiándolos simultáneamente con el tiempo de reacción (TR).

Se investigó PEA en 3 grupos de Ss. sanos de ambos sexos (I, (N=14) 41 a 63 años; II, (N=14) 29 a 41 años y III, (N=14) 17 a 27 años). Se administró aleatoriamente en paradigma "Odd-Ball" 400 estímulos (60 mseg, 80 dB, 1 cada 2 seg), 80% a 750 Hz y 20% a 1500 Hz (estímulo target). Se registró PEA en derivación vertex-mastoides, amplificación 20.000 veces, conversión A/D de 8 bits, tiempo de análisis de 710 mseg. Los componentes fueron evaluados por programa cursor.

La latencia P2, N2 y P3 fue significativamente menor en los grupos II y III con respecto al grupo I pero no diferente entre ambos, lo que sugiere una diferencia cualitativa alrededor de los 40 años. Las mayores diferencias se observaron en los componentes N2 y P3 y en las latencias interonda N1P3 y N1N2. Latencia P3 no se correlacionó con TR en ningún grupo. Al substraer TR-latencia N1 hubo relaciones con latencias interonda N1P2, N1N2 y N1P3. Se considera a N1 el último componente exógeno (de "procesamiento automático" distinto de "controlado").

Parcialmente financiado por proyectos FONDECYT y D.T.I., Universidad de Chile.

REGISTRO DE TONOS DE COMBINACION EN EMISIONES OTOACUSTICAS COCLEARES. (Combination tones in otoacustic cochlear emissions). Robles, L., Pruzzo, E., Argomedo, C. y Echeverría, E. Depto. de Fisiología y Biofísica, y Depto. de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En el sistema auditivo existen dos interacciones entre dos tonos que han sido muy bien establecidas en mediciones psicofísicas y en registros de fibras aisladas del nervio coclear: la reducción de la respuesta a un tono por otro simultáneo de frecuencia cercana (supresión entre dos tonos) y la aparición de tonos a frecuencias que son combinaciones de las frecuencias de los estímulos (tonos de combinación). Por otra parte, recientemente se ha descubierto que, en algunos animales, los tonos de combinación que existen en el interior de la cóclea generan emisiones otoacústicas en el meato externo. En el presente trabajo se ha montado la técnica de medición de emisiones otoacústicas en el meato externo de la rata y de la chinchilla. Los dos tonos primarios se presentan simultaneamente en el meato externo por medio de una cavidad cerrada. Utilizando un pequeño micrófono se registra la presión de sonido en el meato durante la presentación del estímulo y se analiza para obtener sus componentes espectrales. Resultados preliminares muestran que utilizando tonos primarios a frecuencias de 5 kHz y 6 kHz se obtienen tonos de combinacion a frecuencias tanto por debajo como por encima de las frecuencias de los tonos primarios. Estos resultados servirán como base para posteriores mediciones mecánicas de tonos de combinación en la membrana basilar.

Proyectos Fondecyt 519/88 y DTI B2895-8922.

LIBERACION DE AMINOISOBUTIRATO DESDE MIOCARDIO DE RATA COMO MONITOR DE LOS CAMBIOS DE Na INTRACELULAR.
(AIB release from rat miocardium. A monitor for Nai changes). Rodríguez, J. A. Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de Talca.

Se estudió la liberación de alfaaminoisobutirato (AIB), desde orejuela auricular de rata, in vitro. Este aminoácido no es metabolizable y se caracteriza por ser acumulado activamente por el miocardio y otros tejidos, a través de un mecanismo reversible, Na-dependiente, de transporte de amino ácidos (sistema A).
Se observó que la liberación de AIB, sigue una cinética de primer orden y posee dos componentes cinéticos, uno atribuible a liberación extracelular y el otro de origen intracelular.
Se vió además, que la inhibición de la bomba de Na provocó una sostenida elevación de la salida de AIB, y su reactivación, disminuyó la velocidad a su valor inicial. También se observó aumento del eflujo al retirar el Cao y al despolarizar la preparación con veratridina. Sin embargo, al reemplazar el Na por Li, la veratridina no modificó mayormente la velocidad de salida del aminoácido.
Estos resultados sugieren que el AIB es transportado, en las células auriculares, por un sistema altamente dependiente de Na, y que el estudio de los cambios en la velocidad de salida del aminoácido permite conocer las modificaciones del Na intracelular.

(Apoyado por proyecto FONDECYT 0415-89)

ROL DE RECEPTORES ADRENERGICOS α_1 Y α_2 EN EL EFECTO HIPOTENSOR DE UN DIALIZADO DE PELO DE CHOCLO EN PERROS NORMOTENSOS. (The role of α_1 and α_2 adrenoceptors in the hypotensive effect of a dialysate of Zea mays silk in normotensive dogs). Martín, N.; Bardisa, L.; Pantoja, C. Román, R. Depto. de Ciencias Fisiológicas, Fac. de Ciencias Biol. y de Rec.Naturales, Universidad de Concepción.

Los efectos hipotensores y bradicardizantes de un dializado de pelo de choclo (Zea mays) se estudiaron en el sistema cardiovascular de perros normotensos anestesiados. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y el ECG se inscribieron mediante transductores adecuados en un Grass 79B y en un inscriptor Harvard, en forma independiente.

La administración e.v. de 9 a 36 mg/kg (peso seco) del dializado redujo la presión arterial media, la presión diastólica y la frecuencia cardíaca de manera dosis-dependiente. El tiempo de duración de los efectos fue proporcional a la dosis administrada y el área bajo la curva estableció la linealidad del efecto hipotensor, obteniéndose para el producto una cinética de primer orden.

Tanto la administración de prazosina (0.5 mg/kg) bloqueador de receptores α_1, como la administración de yohimbina (0.5 mg/kg) bloqueador de receptores α_2, produjo una inhibición parcial de la respuesta hipotensora. Su administración conjunta antagonizó totalmente el efecto hipotensor de dosis crecientes del dializado. La acción bradicardizante sólo fue reducida por yohimbina.

Se deduce que un mecanismo adrenérgico α_2 estaría involucrado en los efectos cardiovasculares del dializado. Se discute el compromiso de receptores α_1.

Proyectos: Fondecyt 89-524
Dir. de Investigación, U. de Concepción 20.33.51.

INFLUENCIA DE ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS EN LA HIPOTENSION POR LEVODOPA (Dopaminergic antagonism on hypotensive effect of levodopa). Mónica Quevedo; Juan Carlos Prieto; Jaime Pérez-Olea y Erica Santiago. Depto. de Farmacología, Fac. de Medicina, U. de Chile, Santiago, Chile.

La levodopa, precursor de la biosíntesis de dopamina (DA), se emplea con utilidad en el tratamiento oral de la insuficiencia cardíaca, atribuyéndose su efecto farmacológico a la conversión en DA. Es sabido que ambos fármacos producen hipotensión. Con el propósito de confirmar lo anterior, DA y levodopa fueron sometidas a la influencia de antagonistas dopaminérgicos.

Las ratas fueron anestesiadas con uretano al 10% (1 ml /100 g.i.p.) registrándose la presión arterial media intracarotídea y el E.C.G. en DII en un Polígrafo Grass modelo 5D, antes y durante la inyección de los fármacos en estudio. Los grupos experimentales fueron: 1- DA (3.12 a 25 ug/100 g) (N=18) y levodopa (12.5 a 100 ug/100 g) (N=7); 2- DA (3.12 a 25 ug/100 g) (N=10) y levodopa (12.5 a 100 ug/100 g) (N=7) en ratas pretratadas con SCH23390 64 ug/100 g (antagonista DA_1); 3- DA (3.12 a 25 ug/100 g) (N=9) y levodopa (12.5 a 100 ug/100 g) (N=11) en ratas pretratadas con sulpiride 50 ug/100 g (antagonista DA_2) y 4- Levodopa (12.5 a 100 ug/100 g) (N=7) en ratas pretratadas con benserazida (5 mg/100 g.i.p.) (inhibidor de la descarboxilasa).

Los resultados muestran que el pretratamiento con SCH23390 y sulpiride acentuó en forma significativa la hipotensión por levodopa. En cambio, con DA los antagonistas dopaminérgicos determinaron un aumento de la presión arterial. El pretratamiento con benserazida, determinó una mayor respuesta hipotensora que la obtenida con levodopa. En conclusión, el mecanismo que produce hipotensión sería diferente para DA y levodopa. En el caso de la levodopa el efecto hipotensor sería independiente de su transformación en DA. Es posible que se deba a una acción directa en el músculo liso vascular.

EL ENALAPRIL NO MODIFICA LA POBLACION DE RECEPTORES BETA-ADRENERGICOS EN LINFOCITOS CIRCULANTES DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA. (Enalapril does not alter lymphocyte β-adrenergic receptor density in patients with chronic hearth failure).

Lavandero, S. Martínez, S. Sapag-Hagar, M. *
Guarda, E. Corbalán, R. Casanegra,P. Valenzuela,C. **

* Depto. Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

** Depto. Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Hemos comunicado, anteriormente, que el número de receptores Beta-adrenérgicos (RBA) se encuentra disminuido en linfocitos de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC) CF II-III (NYHA) respecto de sujetos controles. Se ha señalado que la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IEC) podría normalizar esta situación. Se estudiaron los efectos de la terapia con Enalapril (10-20 mg/día) sobre el número de RBA (fmol/mg proteína de membrana), la constante de disociación para 3H-dihidroalprenolol (Kd, nM), y el contenido intracelular de AMPcíclico (AMPc) (pmol/mg proteína en los linfocitos circulantes, previamente separados con Ficoll-Hypaque, de 9 pacientes con ICC CF II-III NYHA, mediante un protocolo randomizado, cruzado y doble ciego en 14 semanas. Los resultados se expresan en promedio ± SEM.

	basal	placebo	basal	enalapril
RBA	136 ± 24	174 ± 19	152 ± 29	179 ± 19
Kd	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,1
AMPc	3,6 ± 0,6	3,2 ± 1,4	3,4 ± 1,5	1,0 ± 0,3

Los resultados con Enalapril no se diferenciaron de los placebos en la población de RBA, lo que sugiere la necesidad de analizar las subpoblaciones de RBA (β_1 y β_2).

Financiado FONDECYT 90/712
(S. Lavandero es becario de Fundación Andes).

INHIBICION DE LA VASCULITIS NECROTIZANTE INDUCIDA CON ENDOTOXINA-EPINEFRINA POR ANTICUERPOS ANTI-TNF. (Inhibition of endotoxin/epinephrine-induced necrotizing vasculitis by anti-TNF antibodies) Ward, P.H, Maldonado, M., Moreno, M., Günther, B. y Vivaldi, E. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias. Biológicas y de Recursos Naturales. Universidad de Concepción.

Se ha demostrado que el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es un mediador importante de los efectos de la endotoxina (Etox) bacteriana en mamíferos. El TNF, al igual que la Etox, induce letalidad con síntomas propios de shock endotóxico, y que estos síntomas, así como la propia letalidad, pueden ser revertidos por la administración previa de anticuerpos "anti-TNF".

Con el fin de analizar algunos aspectos relacionados con el mecanismo de acción de la Etox, hemos demostrado en el conejo, que la administración endovenosa de Etox (10 µg), seguida de la inoculación intradérmica de 0.1 ml de una solución de Epinefrina al 1 o/oo en el abdomen rasurado del animal se traduce, dentro de las 24 hrs siguientes, en la aparición de una lesión hemorrágico-necrótica en el lugar de la inoculación de la Epinefrina. Por su parte, hemos visto que el reemplazo de la Etox por TNF produce la misma lesión, pero en un tiempo menor.

Estudios recientes han permitido demostrar que la inyección local (intradérmica) de anticuerpos "anti-TNF" inhiben la reacción hemorrágica-necrótica inducida tanto por la Etox como por el TNF.

Estos resultados sugieren que esta citoquinina (TNF), producida por los macrófagos en respuesta a la Etox circulante, sería el agente responsable de las lesiones hemorrágico-necróticas atribuidas anteriormente a la Etox.

PROYECTO FONDECYT 89-695.

BLOQUEO DEL TRANSPORTE IONICO DE UNA PREPARACION NEUROPIEL POR PENTACLOROFENOL. (Inhibition of the ion transport in a nerve-skin preparation by pentachlorophenol). Quevedo,L., J.M.Alarcón, G.Montoya. Dpto. Cs.Fisiológicas. Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

El pentaclorofenol (PCF) es ampliamente utilizado en la región del Bío-Bío como conservante en la industria de la madera. Investigaciones de las últimas décadas indican que PCF altera los sistemas de transporte activo a través de membranas biológicas. Trabajos previos de los autores demuestran que PCF bloquea la conducción axonal en concentraciones de 10^{-3} M, el transporte de sodio y la transmisión colinérgica en concentraciones de PCF desde 10^{-3} M a 10^{-5} M. Se estudia los efectos del PCF sobre las respuestas bioeléctricas transientes y estables de una preparación neuropiel de C. caudiverbera. La piel de la extremidad posterior del batracio inervada por una rama del ciático se coloca en una cámara tipo Ussing con su lado serosal y mucosal bañados en Ringer. Se registra la diferencia de potencial (PD) y la corriente de cortocircuito (CCC). Los resultados indican que PCF mucosal o serosal en concentraciones de $3x10^{-6}$ M a $4.3x10^{-5}$ M produce una inhibición irreversible y dosis dependiente de la DP y CCC. La inhibición afecta a la respuesta bioeléctrica estable y a la respuesta transiente generada por estimulación del nervio.

Se concluye que PCF bloquea el transporte de Na^+ y Cl^- de la neuropiel, medidos por sus parámetros bioeléctricos, a concentraciones 100 veces menores a las necesarias para bloquear la conducción nerviosa.

Financiado por Proy. FONDECYT 89-0625

EFECTOS HISTOPATOLOGICOS EN HIGADO Y RIÑON POR ADMINISTRACION CRONICA DE PENTACLOROFENOL (PCP)(Histopathologic effects in liver and kidney by PCP chronic administration). Klaassen, R.; Villena, F.; Montoya G.A.y Fleckenstein, R.Departamento de Anatomía Normal,Patológica y Medicina Legal. Departamento de Histología y Embriología. Departamento de Ciencias Fisiológicas.Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias Biol. y de Rec. Nat.Universidad de Concepción.

El PCP es un biocida empleado en la desinfección de madera. Administrado en forma aguda inhibe la fosforilación oxidativa, bloquea la conducción nerviosa, la transmisión sináptica ganglionar y neuromuscular de un modo irreversible. El tratamiento crónico de PCP en ratas produce daño estructural del nervio periférico que se caracteriza por separación en anillos concéntricos de la vaina de mielina y forma también verdaderos islotes entre la neuroglia y axoplasma.El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar si la administración crónica de PCP provoca alteraciones histopatológicas en hígado y riñón.

La metódica empleada consistió en la administración crónica de PCP en agua de bebida a 3 grupos de ratas machos en concentraciones de 0.3, 1 y 3 mM de PCP durante 90 y 120 días. Posteriormente los animales fueron sacrificados y las muestras de hígado y riñón se fijaron en formalina al 10% para ser sometidas a técnicas histológicas convencionales con inclusión de parafina y tinción H.E.

Nuestros resultados experimentales nos permiten afirmar que el PCP en el hígado provoca alteraciones en los hepatocitos tales como citoplasma granular y vacuolización citoplasmática y además, trastornos hemodinámicos representados por congestión moderada de las venas hepáticas terminales. En el riñón las alteraciones se localizan a nivel de túbulos proximales,los cuales muestran tumefacción turbia y pigmentación en sus células epiteliales como asimismo la presencia de cilindros en su lumen.

Financiado por Proy. FONDECYT 89-0625

ESTERILIZACION DE SANGRE HUMANA CONTAMINADA CON TRYPANOSOMA CRUZI POR 2,6-DITERBUTIL-4-HIDROXITOLUENO (BHT). (Sterilization of human blood infected with Trypanosoma cruzi by BHT. Letelier M.E., Repetto Y., Aldunate J. and Morello A. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Casilla 70086 - Santiago 7. CHILE.

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de la enfermedad de Chagas producida por contaminación transfusional. Para eliminar los parásitos de la sangre se ha usado Cristal Violeta, el cual esteriliza la sangre en aproximadamente 24 horas. Desafortunadamente su uso es resistido por pacientes y médicos debido a que tiñe los tejidos de los pacientes transfundidos.

Recientemente, nosotros hemos demostrado que varios antioxidantes fenólicos que se usan como aditivos de alimentos de consumo humano inhiben la respiración y el crecimiento de cultivos de T. cruzi.

En este trabajo presentamos el efecto de BHT sobre las formas epimastigotas de cultivo, metacíclicas y tripomastigotas. Las formas epimastigotas y metacíclicas suspendidas en suero fetal fueron lisadas a las 24 hr por BHT 5,0 mM. Por otra parte, BHT no produjo hemólisis hasta la concentración 30 mM que fue la máxima usada.

Para observar el efecto sobre las formas tripomastigotas, sangre humana contaminada experimentalmente con 2000 tripomastigotes/ml se trató con diferentes concentraciones de BHT y se mantuvo durante 24 hr a 4°C. La esterilización de la sangre se comprobó, inoculando las muestras a ratones Balb/c. BHT esterilizó la sangre desde la concentración 5mM. Ninguno de los ratones inoculados hizo parasitemia y sus pruebas serológicas de inmunofluorescencia indirecta e inmunoperoxidasa fueron negativas.

Estos estudios podrían ser la base para disponer de drogas capaces de sustituir al Cristal Violeta en el tratamiento de sangre contaminada con T. cruzi.

Financiado por FONDECYT-CHILE Y DTI-1854. U. DE CHILE.

MODULACION DE LA UDP-GLUCURONIL TRANSFERASA POR LA DIABETES EXPERIMENTAL ALOXANICA EN RATAS. (UDP-glucuronyltransferase in alloxanic diabetic rats). Vega P., Gaule C. y Del Villar E. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La diabetes experimental en la rata determina alteraciones importantes en la actividad de las enzimas que catalizan la metabolización de compuestos endógenos y drogas. Las reacciones de conjugación catalizadas por la(s) enzimas UDP-glucuronil transferasa(s), son los procesos más importantes que determinan la inactivación y excreción de numerosos compuestos y drogas.
En este trabajo se estudia en forma comparativa en estado de diabetes experimental aloxánica tratada con insulina, la activación por detergentes en la capacidad de glucuronización in vitro de ratas de ambos sexos.
El estado de diabetes se obtuvo con una dosis i.v. de aloxano (50 mg/kg) y un grupo de ratas recibió 3 dosis de insulina lenta (3 U/100 g). En microsomas hepáticos de ratas controles, diabéticas y diabéticas tratadas con UDPGT para diversos substratos.
Los resultados obtenidos demuestran diferencias importantes en las actividades catalíticas estudiadas, determinadas por el sexo, la diabetes y el detergente. La diabetes determinó en las ratas machos una mayor capacidad metabolizante de morfina y estrona. Estas actividades fueron significativamente incrementadas por efecto del detergente. Triton X-100 estimuló incluso aquellas actividades que aparecieron inhibidas en la diabetes. Sin embargo en las ratas hembras no se observó este efecto.
Estos resultados se discuten en relación a las distintas UDPGT en los microsomas hepáticos a las que la diabetes produce distintos efectos por trastornos del retículo endoplásmico.

Proyecto B-2666-9034 DTI.

MOVILIZACION DE CALCIO EN LA ACCION DE ENDOTELINA EN AORTA DE RATA AISLADA (Mobilization of calcium in the action of endothelin in the isolated rat aorta). Peschke, H. y Huidobro, J. P., Departamento de Ciencias Fisiológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Endotelina (E) es un péptido de 21 aminoácidos, con potente actividad vasoconstrictora. Actúa a nivel de la musculatura lisa vascular y se sintetiza probablemente en el endotelio. Para caracterizar el mecanismo constrictor de E se ensayó el péptido en anillos aórticos de rata superfundidos con y sin endotelio. E es más potente que noradrenalina (NA) con una concentración efectiva 50 aproximada de 5 y 8 nM respectivamente; la acción de E es más lenta y sostenida que la de NA, y muestra 'in vitro' vasorelajación previa a la vasoconstricción. A diferencia del efecto contractil de NA, la acción de E no se revierte con facilidad al lavar la preparación. En ausencia de endotelio, la curva dosis respuesta de E y NA se desplaza hacia la izquierda con un aumento del efecto máximo, lo que sugiere que en presencia de endotelio participan vasodilatadores endoteliales. Nifedipina (0.1 uM) desplaza la curva de NA 10 veces hacia la derecha, sin afectar la respuesta de E. Ryanodina (10 uM) desplaza la curva de E 2 veces hacia la derecha y la de NA 4 veces. Estos resultados sugieren que en la aorta de rata NA moviliza Ca++ intracelular y extracelular, y la acción de E dependería en parte de la movilización de Ca++ de depósitos intracelulares. Se estudia además el mecanismo de acción de E en arterias coronarias de perro.

Financiado por proyecto FONDECYT 0767-90.

CARACTERIZACION FARMACOLOGICA DEL RECEPTOR PARA CGRP EN EL SISTEMA VASCULAR DE LA RATA. (Pharmacological characterization of the CGRP receptor in the vascular system of the rat). Donoso, M.V., Torrejón, C., Fournier*, A., St. Pierre*, S. & Huidobro-Toro, J. P. Departamento de Fisiología, Facultad Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile y INRS-Santé du Univ. du Québec, CANADA.

CGRP es un péptido de 37 aminoácidos que se sintetiza por un proceso post transcripcional alternativo del gen de la calcitonina en una variedad de tejidos incluyendo el sistema nervioso. CGRP es un poderoso vasodilatador cuyo mecanismo de acción permanece aún desconocido. Para dilucidar si CGRP actúa a través de un receptor específico, se estudió la actividad vascular midiendo presión arterial sistemica en ratas Sprague Dawley anestesiadas con pentobarbital y perfundiendo anillos de aorta de rata con CGRP en ausencia y presencia de fragmentos de CGRP 8-37 ó 12-37. La administración e.v. de 8-530 pmol CGRP/rata producen respuestas hipotensoras dosis dependiente las cuales no se observan cuando se inyecta previamente CGRP 8-37 ó 12-37. CGRP es al menos 6 y 100 veces más potente que bradicinina (B) e histamina (H) como vasodilatador. Pretratamiento con 10 nmol CGRP 8-37 ó 12-37 desplaza la curva dosis respuesta de CGRP a la derecha aprox. 3 veces, sin alterar la potencia de B, H ó SP. Estudios con anillos de aorta aislados indican que CGRP relaja el músculo liso vascular y que esta acción es dependiente del endotelio y bloqueada por los fragmentos de CGRP. Se concluye que la acción vasodilatadora de CGRP se debe a la activación de un receptor del subtipo CGRP1, y que el fragmento CGRP 8-37 actúa como un antagonista competitivo de CGRP.

Financiado en parte por proyectos FONDECYT 0305-88 y 0767-90.

ANALGESIA DOSIS-DEPENDIENTE EN EL TEST DE FORMALINA INDUCIDA POR LA ADMINISTRACION INTRATECAL DEL AGONISTA KAPPA OPIOIDE U-50488H. (Dose-dependent analgesia in the formalin test induced by intrathecal administration of the kappa opioid agonist U-50488H).

Hernández A., Pelissier T., Soto-Moyano R. y Paeile C. Unidad de Neurofisiología y Biofísica. INTA, y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

La administración intratecal de los agonistas kappa opioides produce profunda analgesia en dolor generado por estimulación química visceral (writhing test), lo que los hace potencialmente importantes para la clínica. En este estudio se investigó la actividad antinociceptiva de la administración intratecal del agonista kappa selectivo U-50488H en dolor inducido por estimulación nociceptiva química cutánea. Los experimentos se realizaron en ratas Wistar implantadas con catéteres intratecales crónicos, a través de los cuales se administró 3 dosis sucesivas de U-50488H (5, 10 y 35 nmol). El efecto analgésico se evaluó mediante una versión modificada del test de formalina, que utiliza una extremidad posterior de la rata como fuente de dolor inflamatorio cutáneo. Los resultados mostraron que el agonista kappa opioide produjo una reducción significativa de la intensidad del dolor. La analgesia obtenida fué dosis-dependiente ($r = 0.97$; $ED_{50} = 6.20$ nml; rango 95 % = 3.05 - 12.59 nmol). 3 mg/kg i.p. de naloxona o de WIN 44441-3 antagonizaron significativamente el efecto analgésico de la administración i.t. de U-50488H. Los resultados indican que el dolor cutáneo de naturaleza química/inflamatoria es altamente sensible a la activación de receptores kappa opioides del asta posterior de la médula espinal, lo que confirma las posibilidades potenciales de uso clínico de los ligandos kappa opioides.

Proyecto FONDECYT 570/1988.

Nithania somnifera y presion arterial en perros anestesiados. (*Nithania somnifera* extract and blood pressure in anesthetized dogs).

Aspee, F.; Ahumada, F. y Hancke, J. Instituto de Farmacologia, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile y Swedish Herbal Institute, Gothenburg, Sweden.

Se estudio el efecto del extracto de *Nithania somnifera* sobre presion arterial en perros "normotensos" y anestesiados con pentobarbital. Tambien se estudio un posible efecto de adrenalina y acetilcolina sobre las modificaciones de presion arterial condicionadas por *Nithania somnifera*. 30 perros mestizos de ambos sexos se distribuyeron al azar en tres series de 10 animales cada uno. Cada animal fue administrado a intervalos de 4 min segun corresponda con un neurotrasmisor, salino o el extracto vegetal hasta completar un ciclo de 32 minutos.

En la serie I el efecto de adrenalina (2mcg/kg) y acetilcolina (4mcg/kg) fue estudiado secuencialmente. En la serie II *Nithania somnifera* (120mg/kg) fue administrada tres veces en ciclos de 8 minutos. En la serie III, la administracion de adrenalina y acetilcolina fue seguida por una administracion de *Nithania somnifera* (120mg/kg). Este ciclo de administracion fue repetido en otras dos ocasiones, pero la dosis de *Nithania somnifera* fue aumentada a 240 mg/kg.

Se concluye que el extracto de *Nithania somnifera* induce una caida significativa ($p<0.05$) en la presion arterial en perros normotensos anestesiados con pentobarbital. *Nithania* previene significativamente el efecto hipotensivo de la acetilcolina y prolonga el efecto hipertensivo de la adrenalina.

Proyecto subvencionado por Swedish Herbal Institute.

Efecto de una infusion de *Haplopappus bailahuen* y una suspension de extracto de *Schizandra chinensis* en la hepatoxicidad inducida por tetracloruro de carbono en ratas. (Effect of *Hapoplappus bailahuen* Infusion and Suspension of *Schizandra chinensis* extract on induced Hepatotoxicity in rats).

Dolz, H. and J. Hancke Instituto de Farmacologia, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Austral de Chile and Swedish Herbal Institute, Gothenburg, Sweden.

Hapoplappus bailahuen (H) es ampliamente usado en medicina popular para trastornos hepaticos. Por otra parte, en el lejano oriente, el "adaptogeno" *Schizandra chinensis* (C) ha presentado una significativa accion hepatoprotectora.

Se estudio la posible accion hepatoprotectora de H (2.8 mg/kg) y de una suspension acuosa de C (50 mg/kg) en ratas tratadas con una simple dosis de una solucion de CCl4 al 20 % en aceite de oliva. Se uso Silimarina como un producto de referencia por sus conocidos efectos hepatoprotectores. El efecto toxico de CCl4, y los posibles efectos protectores de las plantas en estudio, fue evaluado durante 5 dias por medio de la determinacion de la actividad enzimatica de ALT. Para este proposito los grupos experimentales de ratas fueron divididos de acuerdo a dos condiciones de tratamiento. En la condicion 1 las ratas recibieron una simple dosis de CCl4 (1 ml por Kg del compuesto disuelto en aceite de oliva) junto a los productos en estudio, seguido por la administracion oral de solo los extractos de plantas por 5 dias consecutivos. En la condicion 2 las ratas recibieron oralmente los extractos de plantas 24 horas antes del tiempo "0". Al tiempo "0" se administro una dosis simple de CCl4 con los extractos.

Los resultados muestran que H y C fueron capaces de manifestar un significativo efecto hepatoprotector. Los resultados sugieren tambien que el H y el C en comparacion con silimarina parecen presentar propiedades regeneradoras hepaticas. Estudios en tal sentido se encuentran en progreso.

Proyecto subvencionado por DID-RS-85-13 UACH y Swedish Herbal Institute.

UTILIZACION DEL TEST DE AMES PARA ESTABLECER LA MUTAGENICIDAD DE EXTRACTOS DEL MATERIAL PARTICULADO DEL AIRE OBTENIDO EN DIFERENTES ZONAS DE SANTIAGO. (Use of the Ames Test to establish mutagenicity in organic extracts from air borne particles obtained in different zones of Santiago).

Adonis, M., Vásquez, H., Silva, M., Gallardo F. and Gil,L. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Extractos orgánicos del material particulado obtenido del aire de diferentes zonas de Santiago fueron analizados por HPLC determinándose la presencia de al menos 8 hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs). El ensayo de la mutagenicidad de estos extractos se hizo mediante el Test de Ames utilizando la cepa TA-98 de Salmonella typhimurium proporcionada por B. Ames. La fracción que contiene el sistema enzimático (S9) para la activación de los mutágenos químicos fue obtenida de ratas tratadas con Arochlor 1254. Las muestras provenientes de extractos de material respirable ($\leq$ 2,5 um) y no respirable ($\geq$ 2,5 um) de diferentes zonas de Santiago fueron ensayadas con todos los controles respectivos en presencia y en ausencia de la fracción S9. En todos los análisis efectuados el número de revertantes fue considerablemente mayor en las muestras analizadas en presencia de la fracción S9. En todas las muestras analizadas el test dió positivo observándose un incremento en el número de revertantes al aumentar en la placa la concentración del extracto. Los resultados obtenidos sugieren que en el aire de Santiago independientemente de la variación estacional se encuentran presentes agentes mutagénicos que constituyen un riesgo para la salud humana.

Financiado por Proyecto FONDECYT 0863.-

PROYECTO DE INVESTIGACION DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA EN HUMANOS EN LA ANTARTIDA. Research project on human sleep-wakefulness cycle in the antarctic territory.

Palestini, M. y Vivaldi, E. Departamento de Preclínicas y Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Durante Febrero de este año, iniciamos en la Base Teniente Marsh de la Antártida, un proyecto de investigación acerca del ciclo sueño-vigilia en humanos. El principal grupo a estudiar corresponde a las dotaciones que permanecen durante veinticuatro meses en esa localidad. En la fase inicial, el estudio comprende la aplicación de: a) encuesta sobre hábitos de sueño en una perspectiva longitudinal; b) dos tests que estudian ánimo y depresión; c) el seguimiento durante cuatro semanas, en cuatro momentos del año, de la duración y distribución de sueño y sus características. Este último objetivo se realiza mediante una bitácora que incluye llenar diariamente un hipnograma y un cuestionario de 29 preguntas. El estudio cuenta con la participación del médico residente en Base Marsh.

El proyecto busca estudiar primariamente las variables fotoperíodo y temperatura. Sin embargo, es evidente que los factores psicosociales propios de una permanencia en territorio antártico pueden resultar tanto o más relevantes. Los resultados pueden potencialmente contribuir a recomendaciones para quienes permanecen en el territorio antártico. Además, la Antártida constituye una situación experimental natural de variables biológicas relevantes como es el fotoperíodo. Al respecto, es de interés en lo que se refiere al sueño y los ritmos circadianos, el que se postule su papel en cuadros depresivos, enfatizándose la relación entre osciladores endógenos, fotoperíodo y niveles de luminosidad. Siempre en el contexto del estudio de los ritmos circadianos, durante nuestra estadía realizamos una filmación de video seriado continuado durante tres días de un nido con dos crías de petreles.

Financiamiento parcial de Proy. INACH #140 y Proy. FONDECYT 1291-88.