

**XIII REUNION ANUAL
SOCIEDAD DE FARMACOLOGIA DE CHILE**

5, 6 y 7 de septiembre de 1991
Valparaíso

SIMPOSIO: MEDIO AMBIENTE

Coordinador: Dr. Otto Weinert

EFFECTOS AGUDOS Y CRONICOS DE CONTAMINANTES SOBRE MEMBRANAS CONDUCTORAS Y TRANSMISORAS. (Acute and chronic effects of pollutants on both conducting and transmitting biological membranes). Montoya, G.A., Roa, J.P., Quevedo, J.L. y Villena, F. - Departamentos de Farmacología, Fisiología e Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales. Universidad de Concepción.

La eficacia del pentaclorofenol (PCP) como biocida ha sido bien establecida, pero existe preocupación por su distribución y persistencia en el medio ambiente y por el peligro potencial para el hombre, la flora y la fauna expuestas a este agente químico y sus derivados. El PCP altera el transporte de electrones a nivel microsomal y en modelos de membranas en bicapas fosfolípidicas alterando su conductividad; desacopla la fosforilación oxidativa en mitocondrias e inhibe el transporte de aminoácidos a través de membranas celulares.

La administración aguda del PCP en preparaciones "in vitro" de batracios bloquea de un modo dependiente de la dosis y el tiempo la conducción axonal, la transmisión ganglionar y la transmisión neuromuscular. Estos efectos son irreversibles y pueden ser parcialmente antagonizados por la droga 3,4 diaminopiridina o por modificaciones del pH extracelular. El PCP inhibe el transporte activo de Na y el consumo de oxígeno en epitelio de piel de sapo.

La microscopía electrónica demostró que la administración crónica de PCP durante 90 - 120 días en ratos macho provoca cambios degenerativos en fibras nerviosas del nervio ciático. Las vainas de mielina fueron discontinuadas por completa separación de anillos concéntricos, con pérdida variable de neurotúbulos, neurofilamentos y otros componentes axoplasmáticos.

Financiado por Proyecto Fondecyt Nº 89/625. D.I. 20 3341

RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA Y LA ACTIVIDAD MUTAGENICA Y CARCINOGENICA DE CINCO NAFTURANOS. (Relationship between the chemical structure and the mutagenic and carcinogenic activity of five Naphthofurans). Venegas, W. Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas y Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Se estudió la relación que existe entre la actividad biológica y la estructura química de las siguientes cinco moléculas de la familia de los Naftofuranos: Metoxi-7 Nitro-2 Nafto (2,1-b) furano (A); Metoxi-8 Nitro-2 Nafto (2,1,b) furano (B); Nitro-2 Nafto (2,1b) furano (C); Bromo-7 Nitro-2 Nafto (2,1b) furano (D); y Metoxi-7 Nafto (2,1b) furano (E), análogo no nitrado de la molécula A. La actividad mutagénica de estos compuestos fueron determinadas *in vitro* e *in vivo* en células de la línea celular V-79, en linfocitos humanos y en Hamster chino respectivamente. La actividad carcinogénica fue determinada en dos sistemas de transformación *in vitro*, células embrionarias de Hamster sirio y células de la línea C₃H10T1/2 e *in vivo* sobre piel de ratón utilizando los *test* de respuesta rápida que miden la inhibición en la formación de glándulas sebáceas y por otro lado la hiperplasia de la epidermis.

Se discute el orden de la actividad mutagénica y carcinogénica de las cinco moléculas señaladas y se determina cual de los grupos químico unido al vector o molécula central actúa como agente inductor o modificador de la actividad biológica.

Estudios sobre la relación entre la actividad biológica y la estructura química se han realizado en otras familias de moléculas, se estima que investigaciones de esta naturaleza están contribuyendo a predecir con bastante exactitud el efecto biológico de moléculas nuevas en donde la estructura química y molecular es bien conocida.

ESPECIACION QUIMICA Y EVALUACION EN EL CONCEPTO AMBIENTE.

Otto Weinert S.

La exposición se centraliza en una relación entre la estructura molecular, polarización y fenómeno ácido-base duro y blando. Se trata de describir una interacción conducentes a la formación de "especies químicas presentes en aguas dulces y oceánicas.

Se relaciona en forma conceptual variables y parámetros como constantes de equilibrio (pH, pK, Log K, p_e, pX), efectos quelantes secuestrantes, métodos experimentales empleados para la identificación de moléculas complejas individuales (disueltas-particuladas) y las dificultades inherentes a su cuantificación.

Chemical Speciation. W. Stumm, P. Brauxer, Chemical Oceanography. Ed. J.P. Riley, G. Skirrow, Vol. I. Chap 3. 2nd. Edition (1975) Academic Press. London.

Ionic Equilibrium. J.N. Butler. Addison-Wesley Publishing Co. Inc. (1964), Chap. 10.

Forstner-Wittmann. Metal Pollution in the Aquatic Environment (1981) Springer Verlag Heidelberg. Chapter 8. Toxic Metals.

Química Inorgánica. J. Hukey (1981). Cap. 7. Química de los Sistemas Acido-Base.

P. Valenta. Métodos Voltamétricos, Aplicación al Análisis de Trazas de Elementos. Curso Universidad de Concepción, Facultad de Farmacia (1989), 300 pág.

CONTAMINACION QUIMICA DEL RIO BÍOBIO: EFECTOS MUTAGENICOS EN PECES. (Chemical Pollution of the Bío Bío River: Mutagenic effects on fishes). Alay, P., C. Valenzuela, J.F. Gavilán, V. Ruiz y H. Campos. Departamento de Biología Molecular y Departamento de Zoología, Facultad de Cs. Biológicas y Rec. Naturales, Universidad de Concepción. Instituto de Zoología, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, (Proyecto DIC 203116 Universidad de Concepción y Sub-proyecto 13.2 Centro EULA).

La conservación de los recursos genéticos es una tarea calificada como urgente por FAO, PNUMA, UNESCO, OICM, etc., debido a la creciente contaminación del medio ambiente. Esto provoca un efecto insalvable sobre los cuerpos de agua y los organismos que los utilizan o allí viven. Para monitorizar estos ambientes se han desarrollado una variedad de ensayos usando animales acuáticos, en estos los peces son de vital importancia dada su condición de organismos terciarios en la cadena trófica. Dentro de los *test* a corto plazo, el *test* de micronúcleos (MN) aplicado en peces constituye una atractiva alternativa de evaluación *in vivo*.

En el presente estudio se hizo en primer lugar una inducción experimental de MN en eritrocitos periféricos en *O. mykiss* y *G. affinis* expuestos a dosis de 100, 200 y 300 rad de radiación gamma. Los resultados obtenidos evidencian claramente la factibilidad de inducir MN en peces y además permiten establecer una relación directa entre la frecuencia de MN y la dosis aplicada, y avalan el uso de esta técnica en un programa de monitoreo. En una segunda etapa se estudia la presencia de MN en los peces del río Bío Bío como parte de un programa desarrollado por el Centro EULA. Se sabe que este cuerpo de agua está sometido a una fuerte contaminación por parte de industrias y asentamientos humanos en su cauce inferior. Se realizaron una serie de muestreos desde el nacimiento del río hasta su desembocadura. Se capturaron ejemplares de *P. trucha*, *P. melanops*, *C. australis*, *S. trutta fario*, *B. australis*, y *O. mykiss* de los que se obtuvieron frotis sanguíneos *in situ*, para posteriormente determinar la frecuencia de eritrocitos micronucleados, se examinaron 129 peces y se contabilizaron al microscopio 380.389 células. Los resultados indican que existe un aumento significativo en la incidencia de MN en los peces que habitan las zonas más contaminadas. Se entregan frecuencias de MN y se discuten en relación a valores de contaminación por metales pesados y otros compuestos químicos detectados y cuantificados en el río Bío Bío por el centro EULA.

SIMPOSIO: EL CALCIO, ASPECTOS MOLECULARES,
FISIOPATOLOGICOS Y TERAPEUTICOS

Coordinador: Dra. Ana María Cárdenas

MODULACION FARMACOLOGICA DE CANALES DE CALCIO DE RETICULO SARCOPLASMATICO. (Pharmacological modulation of calcium channels derived from sarcoplasmic reticulum). Bull. R. y Marengo, J.J.. Depto. Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Univ. de Chile.

Los anestésicos modifican la liberación de calcio por el retículo sarcoplasmático (RS) del músculo esquelético. El anestésico general halotano es capaz de inducir liberación de calcio, en especial en individuos susceptibles de sufrir crisis de hipertermia maligna. Los anestésicos locales tetracaína y procaína inhiben la liberación de calcio, mientras que cocaína y lidocaína la potencian. Hemos fusionado vesículas derivadas de RS de Caudiverbera caudiverbera con bicapas planas de fosfolípidos, obteniendo el registro de canales de calcio.

La adición de halotano activó estos canales, aumentando la fracción de tiempo que pasaron en el estado abierto (Po), sin modificar su conductancia. Esta activación fue críticamente dependiente de la concentración de calcio en el compartimiento citosólico. Para una concentración de calcio de 1 μM , halotano 13 μM provocó un aumento de Po desde 0.33 ± 0.05 ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) a 0.70 ± 0.07 y 26 μM halotano aumentó Po hasta 0.97 ± 0.01 . Con una concentración de calcio de 0.3 μM se requirió de 130 μM halotano para activar el canal, mientras que con niveles de calcio cercanos al de reposo del músculo (0.1 μM), halotano no tuvo efecto.

Tetracaína mostró un efecto complejo sobre la cinética de los canales, sin modificar la conductancia. Indujo la aparición de eventos cerrados de larga duración, segmentando el registro en estallidos de aperturas, y prolongó la duración de los eventos abiertos. La modificación del Po del registro completo dependió de la concentración de tetracaína y de las condiciones de activación previas del canal. Así, en canales activados por 0.5 mM ATP a pCa 4.8, tetracaína 0.25 mM aumentó Po desde 0.58 a 0.85. En canales activados por cafeína a pCa 6, tetracaína 0.5 mM disminuyó Po desde 0.53 a 0.17. En canales activados por inositol 1,4,5-trisfosfato, tetracaína 50 μM aumentó Po, mientras que 1 mM lo redujo.

Financiado por proyectos FONDECYT 1298-90 y NIH GM35981.

REGULACION DE CALCIO INTRACELULAR EN MUSCULO ESQUELETICO. (Intracellular calcium regulation in skeletal muscle). Hidalgo, C. Centro de Estudios Científicos de Santiago y Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La concentración de calcio libre en el citoplasma juega un papel preponderante en la fisiología del músculo esquelético. En reposo, la célula mantiene niveles citoplasmáticos de calcio libre de 0,1 μM , en contra de un considerable gradiente electroquímico. Al recibir un estímulo del nervio, suceden una serie de procesos consecutivos en la célula muscular que conducen a un aumento de 10-100 veces en la concentración de calcio libre, lo que a su vez gatilla la contracción al permitir la interacción entre los filamentos de actina y miosina. En el músculo esquelético las membranas de los túbulos transversales constituyen la mayor parte de las membranas externas, por lo que se supone que juegan un papel central en la mantención del bajo nivel de calcio en reposo. Usando vesículas aisladas de túbulos transversales, hemos caracterizado dos sistemas que mueven calcio hacia el exterior de la célula, una bomba de calcio dependiente de ATP y estimulada por calmodulina, y un intercambiador Na/Ca de naturaleza electrogénica. La bomba tiene una muy alta afinidad por calcio, con un $K_{0,5}$ de 0,3 μM , y una velocidad máxima de transporte de 7 a 10 nmoles por μg de proteína por minuto, a 22 C. El intercambiador, a su vez, tiene una menor afinidad por calcio, con un $K_{0,5}$ de 2,7 μM , pero su velocidad máxima de transporte es 5 a 10 veces mayor que la de la bomba. Estos hallazgos sugieren que en el reposo la salida de calcio tendría lugar principalmente a través de la bomba, y que el intercambiador operaría en condiciones en las cuales ha existido un aumento considerable en la concentración interna de calcio libre, como el que ocurre después de una estimulación sostenida de la célula. Financiado por FONDECYT 972, DIB 2149 y NIH GM35981.

COMUNICACIONES LIBRES

SINDROME DE PRIVACION DE DIAZEPAM EN DOS LINAJES DE RATONES CON DIFERENTE SENSIBILIDAD AL ETANOL. (Diazepam withdrawal in two lines of mice with different ethanol sensitivity). Acevedo, K., Pesce, M.E., Miranda, H.F. y Muñoz, C. Depto. Farmacología, Fac. Medicina, U. de Chile.

Desde hace varios años hemos seleccionado por *inbreeding* ratones de la cepa Swiss As/W que difieren en la duración de la narcosis por etanol (3.75 h/kg, i.p. 23%, w/v) en dos linajes, de narcosis corta y narcosis larga. Con el objeto de conocer si estos linajes difieren en los efectos de otros depresores del S.N.C. se estudió en ellos el desarrollo de tolerancia a diazepam y el desencadenamiento del síndrome de privación provocado por el antagonista benzodiazepínico, flumazenil (15 mg/kg i.p.) dado que la dependencia de etanol y benzodiazepinas pertenecen al mismo tipo. Para ello se realizaron implantes subcutáneos de 1 tableta semanal de 10 mg de diazepam durante 4 semanas a ratones NC y NL de las generaciones 10 a 14, provocándose el síndrome de privación 3 días después del último implante mediante la administración de flumazenil. El grupo control recibió una tableta placebo en las mismas condiciones. El síndrome se caracterizó mediante una pauta de signos motores, autónomos y conductuales. De acuerdo a ella se observó diferencia significativa en ambos linajes con respecto a los animales del grupo placebo, pero no hubo diferencias entre el linaje NL y NC, aunque los primeros presentaron un síndrome de mayor gravedad. En cambio, el estudio por sexo en estos mismos animales mostró que las hembras del linaje NL tuvieron un síndrome significativamente más severo que los machos, hecho que no se observó en el linaje NC y que necesita ser estudiado posteriormente.

Estos resultados muestran que los ratones con diferente sensibilidad al etanol no presentan diferencias en la magnitud del síndrome de privación de diazepam provocado por flumazenil, a lo menos en animales de las generaciones mencionadas.

EFFECTO DEL PEROXIDO DE HIDROGENO SOBRE LOS PARAMETROS BIOELECTRICOS EN PIEL DE SAPO *Pleurodema thaul*. (Effect of the hydrogen peroxide on bioelectrical parameters in toad skin *Pleurodema thaul*). Alarcón, J.M., Quevedo, L. y Reyes, P. Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas y de RR.NN., Universidad de Concepción.

Se ha demostrado que la acción del peróxido de hidrógeno produce daño celular, en diversos tejidos. Se midió los parámetros bioeléctricos corriente de corto circuito (CCC) y diferencia de potencial transepitelial (DP) de una preparación de piel abdominal de sapo *Pleurodema thaul*, montada en una cámara de lucita tipo Ussing. La adición de peróxido de hidrógeno en concentraciones crecientes (0.82 mM, 8.2 mM, 24.6 mM) produce una respuesta inhibitoria de ambos parámetros. Esta respuesta es dosis dependiente. También se encontró que la formación de Malondialdehído en órganos tratados con peróxido de hidrógeno era dosis dependiente. Se preincubaron estas preparaciones con agentes antioxidantes para determinar la presencia de algún radical libre generado por la adición del peróxido de hidrógeno, encontrándose que vitamina E, catalasa y manitol evidenciaban una inhibición de la caída de los parámetros bioeléctricos y que manitol lo hacía con la formación de malondialdehído.

Este trabajo presenta algunas evidencias que involucran la participación del radical hidroxilo como un importante agente en los procesos de peroxidación lipídica en diversos órganos y como inhibidor del transporte del ion sodio a través de un epitelio de alta resistencia, junto con su posible molécula formadora, el peróxido de hidrógeno.

Financiado por Dirección de Investigación. Proyecto 20.33.41.

INFLUENCIA DEL SEXO EN LA FARMACOCINETICA DE CARBAMAZEPINA (The effect of the sex on Carbamazepine pharmacokinetics) Biajini, L., Saavedra I, Gonzalez P, León L. Departamentos de Medicina y de Bioquímica y Química de la Facultad de Medicina y Centro de Farmacología Clínica, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

Con el objeto de estudiar la influencia del sexo en la farmacocinética de Carbamazepina (CBZ) se estudiaron 13 mujeres (edad \bar{x} : 46 años, rango 21 a 77) y 14 hombres (edad \bar{x} : 48.5 años, rango 24 a 79), sanos, sin alergias a medicamentos, no fumadores y que no estaban consumiendo drogas al momento del estudio, a los que se les administró una dosis única de CBZ de 400 mg seguida de una dosis de CBZ de 200 mg c/24 h durante 30 días. A cada uno de los voluntarios se les midió el nivel plasmático (NP) del fármaco y el NP del epóxido (E) principal metabolito a tiempos predeterminados con los que se construyeron curvas de NP versus tiempo (t) para cada voluntario a partir de las cuales se calcularon mediante regresión no lineal la constante de absorción (K_a), el tiempo medio de absorción ($t_{1/2}$ abs), la concentración máxima alcanzada ($C_{m\max}$), el t transcurrido hasta alcanzar dicha $C_{m\max}$ ($T_{m\max}$), la constante de eliminación (K_e), el tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$ el), el clearance (Cl), el área bajo la curva de NP versus t (ABC) y la relación entre el ABC de 0 a 72 h del epóxido con el ABC de 0 a 72 de la CBZ (ABCE/ABCCBZ). Los parámetros obtenidos resultaron con diferencias estadísticamente significativas (test de U de Mann-Whitney y test de Wilcoxon para muestras pareadas, p < 0.05) para K_a , $t_{1/2}$ abs, $C_{m\max}$, K_e , $t_{1/2}$ el, Cl y ABC para la administración única y K_a , $t_{1/2}$ abs y $T_{m\max}$ para la dosis múltiple. Proyecto Fondecyt 835/89-90.

EFFECTO DE LA INGESTION DE ETANOL EN LAS CONTRACCIONES INDUCIDAS POR α ADRENERGICOS EN LA AORTA AISLADA DE RATA. (Effect of chronic ethanol consumption on α adrenergic induced contraction in rat thoracic aorta). C.Brieva, G.Pinardi, R.Vinet and M.Penna. Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, U. de Chile.

El endotelio vascular ejerce un rol modulador en las contracciones inducidas por α adrenérgicos en la aorta aislada de rata (Vinet et al 1991). Knyck demostró que el desarrollo de tolerancia al efecto contrictor del etanol en la aorta aislada de rata es endotelio dependiente, siendo probablemente mediada por el factor de relajación endotelial (EDRF). Nos interesó estudiar el rol del endotelio vascular en la contracción inducida por agentes α adrenérgicos en la aorta aislada de ratas sometidas a la administración de etanol en dosis que producen tolerancia al tiempo de sueño y a la hipotermia (80 mM diario por 15 a 18 días).

La contracción máxima producida por una solución despolarizante de 70 mM de potasio fue similar en las ratas testigos y las tratadas con etanol. El pretratamiento con etanol aumentó significativamente la respuesta contráctil a fenilefrina en vasos con endotelio intacto, pero no afectó significativamente la respuesta en los vasos sin endotelio.

La clonidina no contrajo los anillos aórticos con endotelio pero después del pretratamiento con etanol la respuesta contráctil alcanza alrededor del 20% de la contracción máxima inducida por KCl. El pretratamiento con etanol aumentó significativamente la respuesta a clonidina en vasos con y sin endotelio.

Los resultados indican que el pretratamiento con etanol aumenta significativamente las contracciones inducidas por α adrenérgicos en anillos de aorta de rata probablemente a través de la interferencia con la producción o liberación de EDRF.

Proyectos FONDECYT 1174/89 y DTI U. DE CHILE #B.2680-9055.-

ACTIVIDAD TIROSINA HIDROXILASA Y CONTENIDO DE NOREPINEFRINA EN GANGLIO CELIACO DE RATAS CON OVARIO POLIQUÍSTICO*. (Tyrosine Hydroxylase activity and norepinephrine content in coeliac ganglion from rats with polycystic ovary). D. Bustamante¹ y H. Lara². Depto. Farmacología, Fac. Medicina⁽¹⁾ y Depto. Bioquímica y Biología Molecular, Fac. Ciencias Químicas y Farmacéuticas⁽²⁾, Universidad de Chile.

El Valerato de Estradiol (E2V) administrado a ratas hembras en dosis única de 2 mg i.m., induce la aparición de ovario poliquístico (OVPO) que se caracteriza por una pérdida de la ciclicidad estral, anovulación y aparición de estrógenos continuos. A nivel ovárico aumenta la producción de andrógenos y estrógenos, se produce una hiperplasia de las células de la teca asociada a un desarrollo folicular disminuido, lo que lleva a la aparición de quistes foliculares. Por otra parte, aumenta la histofluorescencia para catecolaminas, las que son responsables de la mayor parte de la inervación ovárica que proviene desde el Ganglio Celíaco (GC). Anteriormente demostramos que en el OVPO de ratas aumenta el contenido de norepinefrina (NE), aumenta la liberación de ³H-NE pero no aumenta la actividad tirosina hidroxilasa (TH). Entonces nos propusimos estudiar la actividad TH y el contenido de NE en el GC donde se localizan las somas de las neuronas que inervan el ovario, tratando de explicar la activación simpática a nivel de terminales, en ratas ciclando normalmente (controles), con OVPO por administración de E2V y ovariectomizadas (OVX).

RESULTADOS: en Diestro existen los menores niveles de NE y TH, por el contrario en Estro el mayor contenido de NE y TH; las ratas OVX presentan baja actividad TH en el GC; por último las ratas con OVPO presentan niveles intermedios de contenidos de NE y TH. Se discute el rol de estos cambios en el ciclo estral y en ratas con OVPO y OVX en relación al estado funcional de la inervación ovárica.

* Fondecyt 90-1001, DTI 2750-933 y The Rockefeller Foundation.

EFFECTOS DE SKF-38393 SOBRE CONDICIONAMIENTO Y MOTILIDAD ESPONTANEA EN RATAS. (Effects of SKF-38393 upon conditioning and spontaneous motility in rats). Díaz-Veliz, G., Baeza, R., Benavente, F. y Mora, S. Depto. Preclínicas, División Oriente, Fac. Medicina, U. de Chile.

El presente trabajo tiene por objeto estudiar los efectos conductuales del agonista D1 SKF-38393, sobre la adquisición de respuestas condicionadas (RC) y conductas motoras espontáneas.

Se utilizaron ratas Sprague Dawley machos y hembras en diestro y estro, las cuales fueron inyectadas sc con SKF-38393 (2,5 o 10 mg/kg) o salina, 5 min antes de los ensayos. Se registró la motilidad durante 30 min. en un monitor Lafayette y, simultáneamente, en un Opto-Varimex mini. Se contabilizaron: número de levantadas y de sacudidas de cabeza, tiempo de grooming, etc. Luego, cada animal fue sometido a una sesión de adquisición de RC, recibiendo 50 ensayos. Cada ensayo consistió en un tono de 5 seg. superpuesto por un choque eléctrico (0.2 mA) en las patas del animal. Una RC es el escape antes de los 5 seg.

El agonista D1 disminuyó la adquisición de RC en las hembras en diestro y la bloqueó totalmente en los machos. El efecto no fue significativo en hembras en estro. La motilidad y las levantadas disminuyeron con SKF-10, en machos y hembras en estro. Ambas dosis aumentaron el tiempo de limpieza, siendo más notables los efectos con SKF-2,5, particularmente en las hembras en diestro. Se sugiere que los efectos conductuales de este fármaco podrían ser modulados por las hormonas sexuales.

Proyecto FONDECYT 1084-89.

PARTICIPACION DEL OXIDO NITRICO (ON) ENDOTELIAL EN LA ACCION DE AGENTES VASOCONSTRICTORES Y VASODILATADORES. (Nitric oxide participates in the action of vasoconstrictors and vasodilators). Donoso, M.V., Boric, M. y Huidobro-Toro, J.P. Unidad de Regulación Neurohumoral, Depto. de Fisiología, FCCBB, P. Universidad Católica.

Para dilucidar si agentes presores y algunos vasodilatadores liberan ON de las células endoteliales, se utilizó L-Arginina (L-Arg), aminoácido precursor de la síntesis de ON, y dos inhibidores de la ON-sintetasa: L-w-nitroarginina (N-Arg) y/o L-N-monometilarginina (L-NMMA). Los estudios se efectuaron en la preparación de mesenterio aislado de rata, perfundido con solución Tyrode a 37 °C, 95% O₂ / 5% CO₂, con flujo de 2 ml/min. Se registró presión de perfusión.

La perfusión del mesenterio con 1 mM L-Arg, 30-100 μM N-Arg, y 30 μM L-NMMA, no modifican la presión basal de perfusión. N-Arg 30-300 μM bloqueó la relajación inducida por 0.01-10 μM acetilcolina (A) y 0.01-10 nM bradicinina en preparaciones precontractadas con 10 μM noradrenalina (NA), en cambio 30 μM N-Arg potencia las respuestas presoras de endotelina-1 (ET-1), NA, angiotensina II y KCl, desplazando las curvas dosis-respuesta de estos agonistas hacia la izquierda 6, 4, 4, 1,5 y 1,4 veces respectivamente. L-NMMA (30 μM) desplaza a la izquierda la curva dosis respuesta de NA 2 veces. Sin embargo, L-NMMA no modifica la respuesta de A. La potenciación de la acción presora de NA y el bloqueo de A causado por N-Arg se redujo al perfundir simultáneamente el lecho mesentérico con 1 mM L-Arg mas 30 μM N-Arg.

En conclusión, se sugiere que el bloqueo de la ON sintetasa potencia la acción de agentes presores por un mecanismo que es desplazado por L-Arg. Además, se plantea la existencia de receptores para agentes presores en el endotelio asociados a la génesis de ON. Financiada en parte por FONDECYT 0767-90 y 642-89.

MODULACION PRE Y POST SINAPTICA INDUCIDA POR ADENOSINA EN LA VEJIGA DE RATON (Pre and post synaptic modulation induced by adenosine in the mouse urinary bladder). Escalona J., Acevedo C.G., Huidobro-Toro J.P. y Contreras E. Departamentos de Farmacología y Fisiología, Universidad de Concepción y Departamento de Fisiología, P. Universidad Católica de Chile.

El trifosfato de adenosina (ATP) es el principal neurotransmisor en la vejiga urinaria de diversos mamíferos, el que es inactivado a algunos metabolitos intermedios liberando adenosina (ADO) en último término. Se ha sugerido que la ADO tenga un rol modulador en algunas sinapsis en las que el ATP actúa como cotransmisor. En este trabajo se estudia el efecto que ADO pudiera tener en la actividad neurotransmisora de la vejiga de ratón.

Los experimentos fueron efectuados en vejigas aisladas las que fueron llevadas a un baño de órgano aislado, en presencia de guanetidina y de atropina (exceptuando experimentos en que se usó acetilcolina). Para estimular el músculo liso se utilizaron pulsos de 1 msec con frecuencias de 0.1 a 5 Hz. Se efectuaron curvas concentración-respuesta de ATP, acetilcolina y serotonina. Los fármacos usados para el estudio de los efectos de ADO fueron R- y S-fenilisopropil ADO (R- y S-PIA), ciclohexil ADO (CHA), cloro ADO (CADO), N-etilcarboxamida ADO (NECA) y 8-fenil-teofilina, (8-PT).

Las respuestas inducidas por la aplicación de ATP, acetilcolina y serotonina así como las producidas por estimulación eléctrica fueron inhibidas por los análogos de ADO, estas últimas con una potencia relativa R-PIA > CHA > NECA > ADO > S-PIA, en tanto que las contracciones inducidas por ATP exógeno los fueron con una potencia relativa NECA > CADO > R-PIA > ADO > CHA. La 8-PT incrementó las respuestas neurogénicas y antagonizó el efecto de ADO.

Los resultados sugieren que el antagonismo de las respuestas neurogénicas se efectúa a través de la estimulación de receptores A₁, en tanto que la inhibición al efecto de ATP exógeno se efectuaría por receptores A₂.
Proyectos: FONDECYT 699-89 y 767-90 y de Dirección de Investigación, Universidad de Concepción, 20.33.52.

EFFECTO DEL ACIDO NORDIHIROGUAYARETICO (NDGA) SOBRE EL FLUJO DE ELECTRONES MITOCONDRIAL DE CELULAS TUMORALES. (Effect of nordihydroguaiaretic acid on the mitochondrial electron flow of tumor cells). Fones, E., Garcia, M., Oksenberg, D., Guerrero, A. y Ferreira, J. Departamento de Bioquímica y Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El NDGA ha sido usado ampliamente como anti-oxidante en muchos alimentos, ya que presenta muy baja toxicidad. Se ha demostrado que NDGA es un efectivo inhibidor de la glicólisis y de la respiración en una amplia variedad de líneas de células tumorales. Por otro lado, se ha demostrado que la glicoproteína-P de la membrana plasmática, es la responsable principal de la resistencia a múltiples agentes quimioterapéuticos que presentan las células tumorales. Dicha actividad puede ser bloqueada por cianuro y azida de sodio, con lo cual las células tumorales son nuevamente vulnerables; en consecuencia, compuestos como NDGA son muy importantes.

Los estudios se realizaron en dos líneas de células tumorales de ratón: 786 (sarcoma) y TA3 (carcinoma). La respiración celular fue inhibida por NDGA: 50% entre 0,21-0,24 mM y 90% alrededor de 0,55 mM, tanto en presencia como en ausencia de CCCP; sugiriendo que NDGA inhibe el flujo de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial. Los estudios de los cambios de estado redox de las transportadores y del uso de dadores de electrones a diferentes niveles de los componentes de la cadena indican que su acción es a nivel de la NADH deshidrogenasa.

En consecuencia, la síntesis de ATP estaría interrumpida, lo que podría contribuir a disminuir a que los tumores presenten resistencia múltiple a las drogas antineoplásicas.

Financiado por DTI U. de Chile Proy. No. 2888

EFFECTOS DEL TINIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL DEL ADULTO. ESTUDIO DOBLE-CIEGO (Double-blind study on the effects of tinidazole on adult periodontal disease) Gallardo F., Rossi E., Cruz E. y Auil M.E. Dep. Farmacología, Facultad de Medicina Norte y Asignatura de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

De acuerdo con la información disponible en la actualidad, las enfermedades periodontales corresponden a infecciones específicas producidas habitualmente por especies anaerobias, o en menor grado por bacterias facultativas de la placa bacteriana subgingival. En atención a estas evidencias, parece lógico y razonable postular que el tratamiento de la enfermedad periodontal del adulto (EPA) debería incluir el uso sistémico de algún antimicrobiano, que complemente el efecto del raspado y pulido radicular (RP), especialmente en presencia de sacos periodontales profundos.

Se efectuó un estudio controlado doble-ciego, para evaluar los efectos de la terapia sistémica con tinidazol (500 mg c.12 hrs. x 7 días), un nitroimidazol con un amplio espectro de acción sobre aquella flora y un placebo, como un complemento a (RP) en 29 pacientes con (EPA). (RP) se efectuó sólo en una hemi-arcada quedando la restante sólo con terapia supragingival. Los parámetros estudiados al comienzo, y a los 30, 90 y 180 días fueron el Índice de sangramento (IS) la profundidad de los sacos (PS) y el nivel de inserción (NI).

La terapia sistémica con tinidazol (T) redujo significativamente (IS) y (PS) e incrementó (NI) en cada uno de los controles estudiados ($p < 0.001$ - $p < 0.01$), efectos que también se evidenciaron cuando (T) se asoció a (RP). Sin embargo, en los pacientes que recibieron (PL) se demostraron los mismos efectos, y la comparación entre los tratamientos no demostró diferencias estadísticamente significativas.

En conclusión, la terapia sistémica con tinidazol determinó cambios significativos en los parámetros clínicos estudiados, pero no diferentes de aquellos producidos por la terapia mecánica inespecífica convencional (R.P.), aunque diversos factores (mediciones, actividad de la enfermedad, naturaleza de la enfermedad) pudieron haber influenciado aquellos resultados.

*Financiado por Proyecto FONDECYT 89-1166

EFFECTOS DEL TINIDAZOL SOBRE LA COMPOSICION DE LA FLORA SUBGINGIVAL EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL DEL ADULTO (Effects of tinidazole on the composition of subgingival flora on adult periodontal disease) Gallardo F., Huerta J. y Stehr V. Dep. de Farmacología, Fac. Medicina Norte y Asignatura de Microbiología, Fac. Odontología, Universidad de Chile.

Se efectuó un estudio controlado doble-ciego para evaluar los efectos de la terapia sistémica con tinidazol (T) (500 mg c/12 hrs x 7 días) y un placebo (PL), como un complemento al raspado y pulido radicular (R.P.) o asociados solamente a la terapia supragingival en 22 pacientes con enfermedad periodontal del adulto (EPA). La composición de la flora subgingival (% de cocos, bacilos móviles, espiroquetas, y "otros") se estudió mediante microscopía en fase de contraste (MFC) con muestras de placa subgingival, al comienzo y a los 30, 90 y 180 días de control.

En comparación con los niveles basales, (T) redujo significativamente los % de espiroquetas (E) y bacilos móviles (BM) ($p < 0.01$) e incrementó los % de formas cocáceas (C) y de "otros" ("O"), por un período que alcanzó los 180 días ($p < 0.01$), efectos que también se evidenciaron al asociar (RP). Por otra parte, el tratamiento habitual de (EPA), es decir (RP), aunque incrementó significativamente los % de (C) y redujo (BM) a los 30, 90 y 180 días ($p < 0.02$), no modificó significativamente los % de (E) ni los ("O"), lo que evidencia la superioridad de la terapia antimicrobiana. Adicionalmente, la comparación entre los tratamientos, demostró que (T) asociado a (RP) fue estadísticamente superior a (RP), en el incremento de (C) a los 30 días y en las reducciones de (E) en los 3 controles estudiados ($p < 0.005$). Por último, (T) sin (RP), fue superior a (RP) en sus efectos sobre (C) a los 30 y 90 días y en sus efectos sobre las (E) a los 180 días ($p < 0.02$).

Se concluye que la terapia sistémica con tinidazol determina cambios favorables en la composición de la flora subgingival, evidenciada mediante (MFC), de manera que constituye un útil complemento al raspado y pulido radicular en el tratamiento de la enfermedad periodontal del adulto.

*Financiado por Proyecto FONDECYT 89-1166

FARMACOPEA HERBOLARIA (Herbal Pharmacopeia)

R. García, J. Lastra, E. Medina, J.L. Martínez. Depto. Química Farmacológica y Toxicológica, Fac. Ciencias Químicas y Farmacéuticas, U. de Chile; Consultorio Villa O'Higgins; Ministerio de Salud; Depto. Farmacología, Fac. Medicina, U. de Chile.

Hasta los primeros decenios del presente siglo las plantas medicinales eran una parte importante de la Farmacia Galénica, uno de cuyos quehaceres eran los remedios vegetales, utilizados en forma simple o compuesta, mediante la formulación de preparados oficinales o magistrales. En la actualidad, la antigua herbolaria médica está reducida a un uso empírico asociado fundamentalmente a autocuidado doméstico de la salud y con la actividad de yerberos; por otra parte, se sabe que el 80% de la población del Tercer Mundo, es decir, el 65% de la población mundial, recurre a la medicina tradicional debido a diversas causas. En Chile, la última versión de la Farmacopea data de 1943, conteniendo sólo algunos preparados en base a plantas; no ha sido actualizada pues ha tomado como norma válida a Farmacopeas Extranjeras para la elaboración de medicamentos. Viendo la necesidad de normalizar el uso de plantas medicinales autóctonas como posible alternativa terapéutica en la Atención Primaria de Salud, propuesta por la OMS, los autores han formado un equipo multidisciplinario de estudio de esta materia que ha seleccionado un listado mínimo de 60 plantas medicinales importantes de considerar en nuestra Farmacopea Herbolaria, a partir de este listado, proponen la necesidad de actualizarla en aquellas especies autóctonas no incluidas en sus equivalentes extranjeras.

AUTOMEDICACION Y PRESCRIPCION DE FARMACOS: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO. R. Garcia-Cristóbal, M.E. Vasquez, R. Silva, X. Saiz et al. Medicina, Hosp. A. Nefi. Cátedra de Farmacología, Universidad de Valparaíso.

Se realizaron 2.016 encuestas (831 con receta médica) a sujetos que concurren a 20 farmacias de la zona. De ellos, 69% q. 86% entre 20-70 años, el 59% concurría sin receta médica. Del análisis de la prescripción por receta destaca: -El 47% de los prescriptores eran médicos internistas (30%) o generales (17%). -De los 970 fármacos, los más prescritos fueron: SNC (15%), antibióticos (AB, 13%) y los analgésicos antiinflamatorios (AINE, 11%). -Del estudio de los fármacos por grupo se observó, por Ej. que las benzodiazepinas son el 25% de las prescripciones para el SNC, que los bloqueadores de Ca el 43% dentro de los antihipertensivos (AH) etc. -El costo promedio por fármaco fue de 877 pesos. -No existió diferencia entre el indicado y el entregado. -Hubo un 4.1% de cambio de la receta en farmacia. Del estudio de los pacientes sin receta (automedicación mas prescripción en farmacia), destaca: -Motivos de consulta: Deseos (16%), dolor abdominal (9%), tos (7%), fiebre (3%) etc. -De los fármacos prescritos: AINE (27%), de acción en A. digestivo (13%), AB (11%), tópicos (11%), de acción SNC (7%), etc. -Destino final de la prescripción: 71% sujetos entre 20-70 años (16% a niños <13, 12% a personas entre 71-90 años. -El análisis por grupo reveló, por Ej. que el 91% de los AH iban destinados a personas entre 50-80, el 50% de los AINE y el 50% de los SNC a sujetos >50 años. Se analiza la prescripción, especialmente la no médica, y la automedicación de fármacos y sus consecuencias, especialmente de los grupos etáreos más vulnerables

ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA ACCION DE AGENTES DIABETOGENICOS EN LA EVALUACION DEL METABOLISMO DE FARMACOS EN RATAS (Comparative studies of diabetogenic agents on drug metabolism in rats).

Gaule, C., Vega, P., del Villar, E. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El proceso de diabetes determina alteraciones en el metabolismo hepático de drogas. Se han descrito dos agentes diabetogénicos experimentales: el aloxano y la estreptozotocina. Sin embargo, existen discrepancias en relación a la potencia de sus toxicidades lo que podría determinar modificaciones en la membrana microsomal.

En este trabajo, se presentan los resultados obtenidos por efecto de la diabetes inducida por aloxano (A) y estreptozotocina (STZ) y la administración de insulina, en el metabolismo *in vitro* vías Fase I y II, de estructuras moleculares modelos en ratas Wistar.

Conjuntamente con los parámetros fisiológicos que acompañan al estado patológico se muestran las alteraciones metabólicas obtenidas en el metabolismo *in vitro* de aminopirina, p-nitrofenol (PNP) y morfina provocadas por la diabetes.

Con ambos agentes diabetogénicos se obtuvo una activación de la enzima monooxigenasa dependiente del cit.P-450 (Fase I). La administración de insulina revirtió este efecto. Las reacciones vía Fase II fueron afectadas en forma diferente por la acción de A ó STZ, mientras la STZ determinó una disminución de la actividad UDPGT para PNP y morfina las que fueron irreversibles por la administración de insulina, con el A disminuyó la actividad UDPGT hacia PNP y aumentó la de morfina. La administración de insulina determinó una recuperación de la actividad hacia PNP e incrementó aún más la de morfina. Se evaluaron los parámetros cinéticos de unión de un ligando modelo a microsomas hepáticos de ratas C, D y DI que permiten relacionar las variaciones en la afinidad del sistema microsomal con la actividad catalítica del sistema de monooxigenasas.

Proyectos: B-2666-9044 DT1, y
Nº 1269-91 Fondecyt

CINETICA HEPATICA DE NIFURTIMOX EN HIGADO PERFUNDIDO DE RATAS. ESTUDIO PRELIMINAR. (Hepatic kinetics of nifurtimox by perfused rat liver. Preliminary study). G. González, G. Ponce, C. Paulos, V. Inostroza, M. González, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica y Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Se estudió la cinética hepática de nifurtimox, un fármaco con actividad tripanocida utilizando un método *in vitro* de hígado aislado y perfundido en ratas Sprague-Dawley, machos, no consanguíneas y con pesos entre 180 y 200 g. El aparato de perfusión fue íntegramente diseñado en nuestro laboratorio. El medicamento fue administrado como una infusión continua en una concentración de 10 µg/ml y su desaparición desde el líquido de perfusión se monitorizó, midiendo las concentraciones de NIF por un método de cromatografía líquida de alta presión en muestras tomadas a intervalos regulares de tiempo. En las experiencias efectuadas hasta el momento, se observó un decaimiento monoexponencial de primer orden, con una constante de velocidad de eliminación de 0.0022 min⁻¹ y una vida media de 31,5 min. El clearance hepático fue de 5,73 ml/mi y el área bajo la curva de 473,3 µcg/ml/min⁻¹. Aparentemente, el NIF sufre un efecto de primer paso por el hígado importante, tal cual se había demostrado en un trabajo anterior en sujetos voluntarios sanos. Este método es adecuado para el estudio farmacocinético de medicamentos.

ENSEÑANZA DE LA FARMACOCINETICA CLINICA UTILIZANDO SIMULACIONES COMPUTACIONALES. (Teaching Clinical Pharmacokinetics by computer simulations). G. González-Martin (1), I. Meneses (2). (1) Dpto de Farmacia, Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica y (2) Escuela de Ingeniería, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile.

El proceso de resolver problemas farmacocinéticos relacionados con situaciones clínicas es fundamental para el entrenamiento del alumno de farmacia y profesionales de la salud. El propósito de diseñar este software fue i) desarrollar y aplicar un programa de simulación computacional para la enseñanza de la farmacocinética clínica en los estudiantes de Farmacia de la Universidad Católica, ii) llevar a cabo una evaluación inicial formativa de la simulación. El software trabaja a través de dos módulos. El primero es el módulo del profesor, donde mantiene un archivo con la lista de los alumnos y elabora el material docente como casos clínicos, preguntas, puntajes, etc. El segundo es el módulo del alumno. El programa se inicializa con la presentación de un caso clínico verídico o simulado. El menú principal tiene varias opciones: Anamnesis próxima, anamnesis remota, historia de medicamentos, exámenes de laboratorio, examen físico, tratamiento y evolución. Es decir, el computador guarda archivos con los datos del paciente, simulando una ficha clínica. El alumno debe decidir la dosificación más adecuada de acuerdo a las características cinéticas del medicamento y patología del paciente. Debe contestar preguntas, cuyas respuestas son evaluadas y archivadas por el computador.

EFFECTO DE MAGNESIO Y POTASIO SOBRE EL TONO Y REACTIVIDAD DE LAS VENAS CORIONICAS PLACENTARIAS HUMANAS. (Magnesium and potassium ions on tone and reactivity of human placental chorionic veins) González, C., Cruz, M.A., Gallardo, V., Albornoz, J.

Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Serotonina (5-HT) amina biogénica produce potentes respuestas presoras en los vasos coriónicos placentarios. Los niveles plasmáticos materno y fetal de 5-HT se encuentran elevados en la última etapa de la gestación. Además, al final del embarazo ocurre una importante hipomagnesemia, la que se asocia con un aumento de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica. Ambos hechos, aumento de 5-HT y disminución de Mg^{2+} ($[Mg^{2+}]_o$), parecen jugar un rol importante en el control de la circulación placentaria. En preparaciones vasculares se ha descrito que el K^+ externo ($[K^+]_o$) modifica la respuesta vascular inducida por $[Mg^{2+}]_o$.

El objetivo del presente trabajo es investigar: 1) la interacción $[Mg^{2+}]_o - [K^+]_o$ sobre el tono basal y 2) los efectos de estos iones sobre la reactividad de 5-HT, en venas coriónicas placentarias humanas.

Pequeños segmentos de venas coriónicas humanas se diseccionaron cuidadosamente de placentas de gestantes normales. Estos segmentos se montaron en miógrafo de Hogestatt modificado y por medio de un transductor isométrico conectado a un polígrafo, se registró la tensión desarrollada.

Mientras mayor es la $[Mg^{2+}]_o$ (0-4.8 mM) menor es la tensión basal desarrollada por las venas coriónicas aisladas, independiente del $[K^+]_o$ (2.4-7.1 mM). El valor de ECGa para 5-HT aumentó al aumentar la $[Mg^{2+}]_o$, mientras que la contracción máxima ($E_{máx}$) inducida, disminuyó. El desplazamiento de las curvas dosis-respuesta a la derecha y $E_{máx}$ reducida cuando la $[Mg^{2+}]_o$ aumenta indica un antagonismo no-competitivo entre $[Mg^{2+}]_o$ y 5-HT.

Proyecto 20.33.54 de la Dirección de Investigación, Universidad de Concepción.

EFFECTO DEL ALCOHOL EN LOS NIVELES DE COLESTEROL Y EN LA PRODUCCION VASCULAR DE PROSTACICLINA. (Effect of alcohol on cholesterol levels and vascular prostacyclin production). Guivernau, M., Roman, O. Deptos. Farmacología y Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Los niveles sanguíneos de colesterol y la producción vascular de prostaciclina (PGI₂) constituyen factores determinantes de riesgo de enfermedad cardiovascular. En este trabajo, se estudió el efecto del etanol y sus metabolitos acetaldehído y acetato sobre las lipoproteínas y la formación de PGI₂ en los vasos. En ratas tratadas crónicamente con alcohol se evaluó el efecto de la ingestión de este sobre las lipoproteínas plasmáticas determinadas por métodos enzimáticos. En aortas de estos animales incubadas con etanol (10-100 mM), acetaldehído (10-100 μM) y acetato (1-5 mM) se estudió el efecto de ellos sobre la producción de PGI₂ medida por radioinmunoensayo. La administración crónica de etanol elevó los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un 40%. El acetaldehído estimuló la producción vascular de prostaciclina; en cambio, el acetato no la modificó. El etanol no afectó la generación de PGI₂ en animales controles; sin embargo, en aortas obtenidas de ratas crónicamente alimentadas con alcohol, este último estímulo la producción de PGI₂. El aumento inducido por el etanol en las HDL (fracción protectora del colesterol) y en la PGI₂, potente antiagregante plaquetario y vasodilatador, parecen contribuir al efecto protector cardiovascular asociado con el consumo moderado de alcohol sobre el desarrollo de la enfermedad cardíaca isquémica y aterosclerosis.

Proyecto FONDECYT 91-1297.

EFFECTO DE FLUCLOXACILINA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA EN RATAS. (Electroencephalographic effect of flucloxacillin in rats). Kramer, V., Contreras, S. y Pesce, M.E. Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, U. de Chile.

Es sabido que antibióticos beta lactámicos, especialmente Penicilina G pueden provocar, en dosis altas, alteraciones electroencefalográficas (EEG) que llegan incluso a crisis convulsivas. Por esto, quisimos evaluar la respuesta EEG en ratas frente a la Flucloxacilina, derivado fluorado del grupo isoxazolil penicilinas, que presenta una mejor penetración en los diferentes tejidos. Comparativamente se evaluó el efecto de otros beta lactámicos: Cloxacilina, Ampicilina-Sulbactam y Penicilina G.

Se utilizaron ratas Wistar de peso promedio 250 g, anestesiadas con d-tubocurarina. El registro EEG se efectuó en un electroencefalógrafo Grass Mod.6, con la implantación bipolar de electrodos a nivel parietal. Se registró por un período de 30 min post-inyección del fármaco, previo registro basal por 15 min.

Las dosis utilizadas fueron: Flucloxacilina, Cloxacilina y Ampicilina-Sulbactam, 200 mg/kg, y Penicilina G 200.000 UI/kg, vía femoral.

Con una latencia de 4 min, la Flucloxacilina produjo cambios en la actividad basal caracterizados por 3 patrones de actividad: a) ondas lentas de mayor voltaje (50-100 μV) de frecuencia 4-5 Hz; b) actividad espicular aislada de voltaje entre 200-500 μV con frecuencia de 0.45 Hz; c) ráfagas de espigas con duración promedio de 36 seg y voltaje máximo de 500 μV.

Estos cambios se mantuvieron durante los 30 min del registro. La actividad EEG basal no fue alterada por los otros fármacos.

En conclusión, a las dosis estudiadas, solamente la Flucloxacilina produjo actividad irritativa cortical en la rata, apoyando la hipótesis de su mayor penetración al SNC.

CARACTERIZACION DE LA ACTIVIDAD DE 2-CB, UN DERIVADO SUSTITUIDO DE FENILETILAMINA, EN ADRTA AISLADA DE RATA. (Characterization of 2-CB activity, a substituted derivative of pheylethylamine, in rat isolated aorta). Lobos, M.; Borges, Y.; Cassejs, B. y González, E. Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile.

Este trabajo consiste en evaluar la actividad farmacológica funcional de 2-CB (4-Bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina), un derivado de feniletilamina sustituido obtenido por síntesis química. Considerando la correlación existente entre la actividad farmacológica a nivel central de algunos derivados de estructura semejante y su interacción con receptores 5 HT₂, se usa la aorta torácica aislada de rata como modelo periférico para el ensayo; ya que este tejido presenta una buena densidad de receptores α₁ y 5 HT₂.

Se realizan curvas concentración-efecto, observándose que 2-CB promueve la contracción de la aorta en función de su concentración en el rango 10⁻⁶ a 10⁻³ molar, determinándose un pD₂ aparente de 4.5.

Conocido el rango de concentración en que 2-CB promueve su efecto, se realizan curvas concentración-respuesta en presencia de dos antagonistas de distinta naturaleza, ketanserina y prazosin. En presencia de ketanserina se produce, en función de su concentración (5x10⁻⁹, 1x10⁻⁸ y 5x10⁻⁸ M), una importante reducción del efecto máximo como asimismo una disminución de la pendiente de la curva control. En presencia de prazosin, también se produce en función de su concentración (5x10⁻⁹ y 5x10⁻⁸ M), una reducción de la pendiente y del efecto máximo del 2-CB.

De los resultados obtenidos se puede postular que el efecto agonista de 2-CB no se debería a una interacción con receptores 5 HT₂, ni tampoco con receptores α₁; no obstante lo anterior, 2-CB actuaría en un sitio aparentemente distinto que regula la actividad de estos sistemas de receptores.

EFFECTOS INHIBITORIOS DE UN DIALIZADO DE AJO (*Allium sativum*) EN LA ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR DE PERROS ANESTESIA-DOS Y EN AURICULAS AISLADAS DE RATA (The inhibitory effects of a garlic (*Allium sativum*) dialysate on cardiovascular activity in anaesthetized dogs and isolated rat atria). N. Martín, L. Bardisa, C. Pantoja, R. Román y M. Vargas. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas y de Recursos Naturales, Universidad de Concepción.

Previamente demostramos en perros los efectos diuréticos, natriuréticos e hipotensores de cápsulas de polvo de ajo administradas en forma intragástrica (Pantoja y cols, 1990). En este trabajo estudiamos los efectos de un dializado de ajo (16.8 a 67.2 mg/kg) sobre la presión diastólica (PD), frecuencia cardíaca (Fc) y en el electrocardiograma (ECG) de perros anestesiados. Por otra parte se estudió en la aurícula izquierda aislada y estimulada eléctricamente, la tensión desarrollada mediante un transductor Grass FT-03 conectado a un Grass 79B. La aurícula derecha que latía espontáneamente fue conectada a un registrador Harvard 350 para registrar Fc.

Dosis crecientes de dializado de ajo administradas por vía e.v. en perros anestesiados redujeron en forma dosis-dependiente la PD desde 112.5 ± 3.67 a 70 ± 3.16 mmHg y la Fc desde 198 ± 9.81 a 164 ± 16.59 lat/min. Los coeficientes de correlación para ambos efectos fueron 0.93 y 0.79 respectivamente. El registro en 2^{do} del ECG inscribió una bradicardia sinusal.

La administración simultánea del principio activo (0.1×10^{-3} a 3.5×10^{-2} ng/ml) a ambas aurículas, redujo tanto la tensión desarrollada como la frecuencia, respectivamente. La curva dosis-efecto del agonista beta, isoproterenol 10^{-9} M, que incrementó tanto la tensión como la Fc en las aurículas aisladas, fue desplazada hacia la derecha por incubación previa con el dializado de ajo. El estudio demuestra que esta substancia presenta propiedades depresoras cardiovasculares posiblemente relacionadas con una actividad bloqueadora beta adrenérgica.

Financiado por: Fondecyt 89-524;

-D. de I., U. de C. 89-33.51.

EFFECTO CARDIODEPRESOR DE ETANOL EN MUSCULO PAPILAR AISLADO DE GATO. INFLUENCIA DE VERAPAMIL. (Cardiodespressant effect of ethanol on isolated cat heart papillary muscle. Influence of Verapamil). J.L. Martínez y M. Penna. Depto. Farmacología, Fac. Medicina, U. de Chile.

Etanol posee una alta solubilidad en lípidos por lo que penetra membranas y células, incrementa la fluidez de biomembranas y produce interacción con regiones hidrofóbicas de la bicapa lipídica. Etanol en concentraciones de 22 mM o superiores muestra un efecto depresor en diferentes preparaciones de músculo cardíaco. Experimentos previos en aurícula aislada de rata con latido espontáneo muestran un descenso significativamente mayor de la tensión desarrollada (TD) en medio hipocálcico o en presencia de verapamil, que en medio normocálcico. El medio hipercálcico revierte totalmente el efecto inótrope negativo de etanol solo o asociado a verapamil. Del punto de vista de la dinámica cardíaca es más importante la contractilidad ventricular que la auricular. Nos interesó estudiar en la preparación de músculo papilar aislado de gato, eléctricamente dirigido, el efecto de etanol sobre la TD, en solución Ringer Locke normocálcico o hipercálcico, en presencia y ausencia de verapamil.

Etanol en concentraciones de 48.6 y 97.2 mM en medio normocálcico produjo un descenso de la TD de -7.36 ± 2.19 y -15.30 ± 2.99 % respectivamente. En presencia de verapamil el descenso de la TD para las dos concentraciones de etanol fue de -33.27 ± 2.80 y -53.32 ± 1.89 % ambos con $P < 0.001$, respectivamente. En el medio hipercálcico, en presencia de verapamil se recupera la TD a valores similares al medio normocálcico sin verapamil.

Proyectos FONDECYT 1174/89 y DTI U. DE CHILE #B.2680-9055.

RECEPTORES COLINERGICOS EN EL CONDUCTO DEFERENTE HUMANO. (Cholinergic receptors in the human vas deferens). H.F. Miranda, D. Bustamante, E. Fernández y G. Pinardi. Depto. Farmacología, Fac. Medicina, U. de Chile.

Este trabajo representa la primera investigación que demuestra respuesta contráctil del conducto deferente humano (HVD), aislado en un baño de órganos, a la aplicación de acetilcolina (ACh) exógena. La caracterización farmacológica de los receptores colinérgicos se realizó usando antagonistas altamente selectivos para cada subtipo de receptor. Los receptores colinérgicos del HVD fueron competitivamente antagonizados por Atropina ($pA_2 = 8.78$). Sin embargo, el principal hallazgo de este estudio es la tipificación de un subtipo de receptores M1 en el HVD, como resultado del análisis y comparación de los valores de pA_2 obtenidos para antagonistas selectivos M1-ACh, como Pirenzepina (7.39), M2-ACh como AF-DX 116 (5.92) y M3-ACh como 4-DAMP (5.65). Prazosin, un antagonista adrenérgico selectivo α_1 , mostró un antagonismo competitivo similar en las respuestas contráctiles del HVD evocadas por ACh ($pA_2 = 8.69$) y NE ($pA_2 = 8.58$) exógenas. El antagonismo ejercido por Prazosin sobre la respuesta contráctil del HVD a ACh, sugiere que la ACh está actuando probablemente a nivel presináptico, modulando la liberación de NE desde neuronas adrenérgicas. De acuerdo con este estudio, el receptor involucrado en esta acción, localizado en la proximidad de terminales nerviosos, parece ser del subtipo M1-ACh.

POTENCIACION DE RESPUESTAS PURINERGICAS POR ENDOTELINA (ET) EN LA NEUROTRANSMISION DEL CONDUCTO DEFERENTE. (Endothelin-induced purinergic potentiation in the neurotransmission of the vas deferens). Montes, C.G., Donoso, V., Fournier, A. y Huidobro-Toro, J.P. Unidad Regulación Neurohumoral, Facultad Ciencias Biológicas, P. Universidad Católica y INRS-Santé, Quebec, CANADA.

Como ET aumenta el tono de músculos lisos no vasculares, nos motivó investigar si ET modifica la neurotransmisión periférica. Se utilizó la preparación del conducto deferente de rata estimulado eléctricamente, seccionado en mitades epididimarias (E) y prostáticas (P); se registró contracción muscular isométrica. La aplicación de 0.3-40 nM ET causa dos efectos: aumenta el tono basal en E pero no en P y potencia la magnitud del twitch inducido eléctricamente en E y P. Ambas respuestas son concentración dependiente; la CE50 para el aumento del twitch en E y P es de 20 y 7 nM respectivamente. Se examinó si el aumento del twitch se debe a un efecto postsináptico de ET que sensibiliza la respuesta motora de noradrenalina (NA) y/o adenosina 5'-trifosfato (ATP), neurotransmisores simpáticos. 10 nM ET desplaza 13 veces a la izquierda la curva dosis-respuesta de ATP en E y P ($p < 0.001$), sin modificar significativamente la curva dosis-respuesta para NA. Consistentemente, ET aumenta la magnitud del primer componente del twitch. Ambas acciones de ET no son antagonizadas por 13 nM nifedipina (N), pero 63 nM reduce el efecto de ET sobre la tensión basal pero no la potenciación de ATP en E y P. Se sugiere que ET modula la neurotransmisión simpática facilitando las respuestas purinérgicas, por un mecanismo diferente del que causa el incremento de la tensión basal. Proyecto FONDECYT 0767/90.

EFFECTOS DE SCH-23390 SOBRE CONDICIONAMIENTO Y MOTILIDAD ESPONTANEA EN RATAS. (Effects of SCH-23390 upon conditioning and spontaneous motility in rats). Mora, S., Benavente, F., Baeza, R. y Diaz-Veliz, G. Depto. Preclínicas División Oriente, Fac. Medicina, U. de Chile.

El presente trabajo tiene por objeto estudiar los efectos conductuales del antagonista D1, SCH-23390, sobre la adquisición de respuestas condicionadas (RC) y sobre respuestas motoras espontáneas.

Se utilizaron ratas Sprague Dawley machos y hembras en diestro y estro, las cuales fueron inyectadas sc con SCH-23390 (6,25; 12,5 o 25 ug/kg) o salina 30 min antes de los ensayos. La actividad motora fue registrada, simultáneamente en un monitor Lafayette y en un Opto Varimex-mini, durante 30 min. Se contabilizaron: número de levantadas, sacudidas de cabeza, tiempo de grooming, etc. Posteriormente, cada animal era sometido a una sesión de adquisición de RC, recibiendo 50 ensayos. Cada uno de ellos consistía en un tono de 5 s superpuesto por un choque eléctrico de 0.2 mA. Una RC es el escape antes de cumplir 5 s.

El antagonista D1 inhibió la adquisición de RC en todos los grupos, con excepción de las hembras en estro, en que la dosis más baja la aumentó. Las respuestas motoras espontáneas fueron también deprimidas; sin embargo, los efectos fueron más marcados en machos y en las hembras en estro. Se sugiere que las respuestas a este fármaco podrían ser moduladas por las hormonas gonadales.

Proyecto FONDECYT 1084-89.

FORMACION DE RADICALES EN ANTAGONISTAS DE CALCIO
[Radical Formation from Calcium Antagonists]
Núñez-Vergara, L.J., Alvarez, A.F y Squella, J.A.
Laboratorio de Farmacología y Electroquímica
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Los antagonistas de calcio que pertenecen al grupo de las 1,4-dihidropiridinas (Nitrendipino, Nimodipino, Nifedipino, etc) son fármacos extensamente empleados en la terapéutica contemporánea en diversas patologías cardiovasculares. Químicamente comparten un anillo nitroaromático y anillo dihidropiridinico en su estructura. La presencia de un grupo nitro en ella les confiere características electrónicas y farmacodinámicas relevantes. Dentro de estas últimas, encontramos la formación de intermediarios tóxicos como consecuencia de reacciones de biotransformación. Ha sido demostrado que los nitrocompuestos (NC) en general pueden generar tres especies relativamente estables mediante reducción, vía dos, cuatro o seis electrones. Estas especies corresponden al derivado nitroso, hidroxilamina y la amina, respectivamente.

Por otra parte, se ha reportado que los NC se pueden reducir vía un electrón al anión radical nitro. La participación de esta especie en diversos procesos de citotoxicidad, debido a su efecto catalítico sobre la producción de especies de oxígeno activo (O_2^-) o bien a su acción directa sobre diversas moléculas endógenas (bases ADN, GSH), ha sido bien establecida. En este trabajo, se reporta la factibilidad de la formación del anión radical nitro a partir de Nifedipino, Nitrendipino y Nimodipino.

Además, se informan las características cinéticas [Kd, vida media] de los radicales formados, utilizando la voltametría cíclica para tales estudios.

CITOCROMO P-450 MICROSOMAL Y CATABOLISMO DE ACIDO LAURICO (Microsomal Cytochrome P-450 and Lauric Acid Catabolism). Orellana, M., Lara, M.A. y Valdés, E. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El citocromo P-450, es la oxidasa terminal del sistema oxidativo microsomal. Este sistema se encuentra presente en diferentes tejidos, pero es particularmente activo en el hígado. El citocromo P-450 microsomal participa en el metabolismo oxidativo de sustratos exógenos como drogas, pesticidas, etc. y de sustratos endógenos como ácidos grasos, hormonas esteroideas, prostaglandinas, etc.. Se han purificado isoenzimas P-450 específicas para hidroxilar ácidos grasos en posición w (P-450 IV-A1) y en posición w-1. La finalidad última de estas hidroxilaciones, actualmente son motivo de controversia. Se ha propuesto que tendrían un papel fisiológico, de excreción y/o catabólico. Esta última hipótesis se basa en el antecedente, que los ácidos grasos hidroxilados por el citocromo P-450, son posteriormente oxidados al ácido dicarboxílico correspondiente, sustrato de la β oxidación peroxisomal.

En este trabajo investigamos la posible participación del citocromo P-450 microsomal en el catabolismo de los ácidos grasos y realizamos un estudio comparativo en hígado y riñón. Utilizamos ratas en ayuno de 24, 48 y 72 horas. Los w y w-1 hidroxi-derivados de ácido laurico fueron analizados por HPLC. Tanto en hígado como en riñón el metabolismo aumentó a las 24 horas de ayuno, llegando al doble del valor control a las 48 horas. El metabolito que se produjo en mayor proporción en todos los grupos fue el w derivado. La respuesta renal fue similar a la hepática, sin embargo el metabolismo total en el hígado fue el doble del obtenido en riñón.

De acuerdo a estos resultados podríamos concluir que el ayuno aumentaría la actividad o el contenido de aquellas isoenzimas P-450 específicas para hidroxilar ácidos grasos en posiciones w y w-1. Además, el citocromo P-450 podría participar en el catabolismo de ácidos grasos, especialmente en el hígado. En el riñón en cambio, podría tener un papel preponderantemente fisiológico.

Financiado por Proyecto DTI B-3178 / 9013 de la Universidad de Chile.

EFFECTOS ANTINOCICEPTIVOS DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO. (Antinociceptive effects of calcium channels blockers). C.Paeille, H. Miranda, D.Bustamante, V.Kramer y T.Pellissier. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El calcio juega un rol importante en la regulación endógena de la sensibilidad al dolor. Se ha demostrado que el aumento del flujo de calcio produce una disminución del efecto analgésico de morfina y la presencia de bloqueadores de calcio potencia este efecto analgésico. Por este motivo nos interesó estudiar la acción antinociceptiva de algunos bloqueadores de calcio (nifedipino, nimodipino, verapamil y diltiazem) y de dos fenamatos, los que en estudios anteriores demostraron tener un efecto bloqueador de calcio en las células marcapaso del seno venoso de rana (clonixino y flunixinolida), comparando el efecto obtenido con el de morfina. Se utilizó el test de las contorsiones en ratón y el test de la formalina en la pata de la rata. Los resultados obtenidos mostraron un efecto antinociceptivo significativo el que guarda una relación dosis-efecto en ambos test. Esto sugiere que el efecto antinociceptivo de los bloqueadores de calcio y fenamatos estudiados, puede en parte estar mediado por un aumento del umbral al dolor, resultado de la interacción de estos fármacos y los canales de calcio.

Financiado por Proyecto DTI, Universidad de Chile, N°B.2897/9033.

REACTIVIDAD A FARMACOS EN AURICULAS DE VERTEBRADOS INFERIORES (Reactivity to drugs in atria of lower vertebrates). Paz de la Vega, Y. Departamento de Ciencias Clínicas (Farmacología), Facultad de Ciencias Veterinarias y Pec., Universidad de Chile.

Entre los vertebrados inferiores, debido a su importancia filogenética, los reptiles representan un excelente material biológico en campo de la farmacología experimental. De la herpetofauna nativa, *Liolaemus graevenhorsti* (L.g.), especie vivípara, ha sido objeto de diversas investigaciones de carácter morfo-farmacológico.

En este trabajo, se estudia la respuesta de aurículas aisladas de L.g. a neurotransmisores y fármacos del sistema neurovegetativo, así como a aminas biógenas.

La técnica utilizada corresponde a la clásica para órganos aislados, utilizando Krebs. Las variaciones de la frecuencia y/o amplitud de la contracción auricular se registraron en polígrafos.

En la preparación de aurículas, las catecolaminas ensayadas determinaron aumento de la frecuencia y fuerza de la contracción auricular, efecto que fue bloqueado mediante la agregación de bloqueadores B. Acetilcolina, muestra una respuesta depresora, efecto que fue revertido por altas concentraciones de atropina.

Las aminas biógenas, histamina y 5-hidroxitriptamina, produjeron un significativo aumento en la actividad auricular, efecto bloqueado por clorfenamina y cimetidina en el caso de histamina.

Propranolol, atropina y metisergida produjeron diversos grados de bloqueo frente a 5-hidroxitriptamina. Las respuestas inducidas por los fármacos ensayados en estas preparaciones permiten suponer la presencia de receptores similares a los descritos en mamíferos.

INFLUENCIA DE LA CAFEINA EN EL SINDROME DE PRIVACION DE DIAZEPAM INDUCIDO POR FLUMAZENIL EN RATONES. (Caffeine influence in the Diazepam withdrawal induced by Flumazenil in mice). Pesce, M.E., Miranda, H.F. y Acevedo, X. Depto. Farmacología, Fac. Medicina, U. de Chile.

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas (BZD) es mediado a través de un complejo macromolecular que se traduce en una facilitación de la inhibición neuronal mediada por GABA. Sin embargo, algunas acciones centrales no se explican a través de este mecanismo. Se ha postulado la existencia de otros mecanismos, entre los cuales figura la inhibición de la recaptación de adenosina por las BZD. Es sabido que las metilxantinas son antagonistas de los receptores purinérgicos. Considerando estos hechos hemos estudiado la influencia de cafeína en la magnitud del síndrome de privación de BZD inducido por el antagonista, flumazenil (15 mg/kg i.p.) en 3 grupos de ratones Swiss As/W, compuestos por un número semejante de machos y hembras. El primer grupo fue implantado con 1 tableta de 10 mg de diazepam semanalmente durante 4 semanas, induciéndose el síndrome de privación al tercer día del último implante. El segundo grupo recibió diazepam en las mismas condiciones anteriores, más cafeína, 20 mg/kg s.c. en 3 dosis diarias y el tercer grupo recibió un implante de una tableta placebo durante el mismo período. El síndrome de privación se cuantificó mediante una pauta preestablecida en relación a síntomas motores, autonómicos y conductuales. Los resultados obtenidos muestran que los animales que recibieron diazepam más cafeína presentaron un síndrome de menor magnitud en relación al grupo de diazepam solo, sin alcanzar significación estadística, aunque si lo fue al compararlo con el grupo placebo. En cambio, observamos una clara diferencia sexual en la magnitud del síndrome dentro del grupo de diazepam, en el sentido que los machos presentaron un cuadro cuantitativamente más grave, en relación a las hembras.-

REMOCIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR EN RED VASCULAR MESENTERICA PERFUNDIRA DE RATA. (Endothelial removal in perfused mesenteric vascular bed of the rat). Pinardi, G., Pelissier, T., Miranda, H. F., Paeile, C. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La preparación de red vascular mesentérica perfundida de rata se puede utilizar para estudiar respuestas vasodilatadoras debidas a diferentes sustancias. La mayor parte de estas respuestas son dependientes de la integridad de la capa endotelial. En este trabajo, se estudiaron las respuestas a la estimulación de receptores muscarínicos endoteliales por ACh y la respuesta contráctil a NE, en redes vasculares con endotelio intacto y después de perfundirlas con solución hipotónica de Tyrode al 10% durante 12.5 min, procedimiento que elimina más del 95% de las células endoteliales. La respuesta a NE en las redes desprovistas de endotelio se incrementa significativamente, mientras que la relajación inducida por ACh desaparece totalmente. Dosis de ACh 100 veces superiores a las dosis que producen relajación máxima en redes intactas, no tienen efecto después de eliminar el endotelio. Estos efectos se relacionan con la supresión de la liberación basal y estimulada del factor relajador dependiente de endotelio (EDRF), la que posibilita una mayor respuesta contráctil a la estimulación adrenérgica y elimina la relajación inducida por estimulación muscarínica.

HIPOTENSION POR LEVODOPA. INFLUENCIA DE LOS BETA BLOQUEADORES. (Levodopa's hypotension. It's influence by Betablockers). Quevedo, M.; Pérez-Olea, J. y Polanco, M. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La levodopa produce un descenso de la presión arterial por disminución de la resistencia vascular, lo que se atribuye a su conversión en Dopamina (DA). Nuestros experimentos contradicen esta hipótesis. En efecto, hemos demostrado que los antagonistas de DA y la inhibición de su síntesis no modifican la hipotensión por levodopa. El propranolol por su parte, bloquea su efecto hipotensor. En este trabajo se estudia la influencia del atenolol y pindolol en la hipotensión mediada por levodopa.

En ratas anestesiadas con uretano al 10% (1 ml/100 g i.p.) se registró la presión arterial media intracarotídea y el ECG en DII en un Polígrafo Grass modelo 5D antes y durante la inyección de los fármacos en estudio. Los grupos experimentales fueron: Levodopa (12.5 µg a 100 µg/100 g) (N=7) como grupo testigo; Levodopa (12.5 µg a 100 µg/100 g) en ratas pretratadas con: a) Propranolol (25 y 50 µg/100 g) (N=13 y 10); b) Atenolol (50 y 100 µg/100 g) (N=10 y 11); c) Pindolol (20 y 40 µg/100 g) (N=8 y 10).

La levodopa administrada después del atenolol (antagonista β₁ adrenérgico) y del pindolol (antagonista β₁ y β₂ adrenérgico, con acción agonista parcial) produjo hipotensión, respuesta que no difiere de la levodopa administrada como fármaco único. Sólo el pretratamiento con propranolol fue capaz de antagonizar la hipotensión por levodopa.

Las evidencias tienden a indicar al receptor β₂ como el locus de la acción hipotensora de la levodopa.

EFFECTO DE DIFERENTES TRATAMIENTOS CRONICOS DE ETANOL SOBRE LA RESPIRACION MITOCONDRIAL HEPATICA EN RATAS. (Effect of different chronic ethanol treatment on hepatic mitochondrial respiration). M.E. Quintanilla y Lutske Tampier. Depto. Farmacología, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

El efecto del consumo crónico de alcohol sobre la función mitocondrial hepática (QO_2 , CR y ADP/O) se estudió en dos grupos de ratas Wistar, uno de los cuales recibió diariamente una dosis de 2,76 g/kg de etanol vía oral por 45 días y el otro fue forzado a beber solo etanol 20% v/v por 90 días, condición en la cual beben 11 g/kg/día. Con este fin se aislaron mitocondrias hepáticas y se estudió el consumo de oxígeno con sustratos que se oxidan a nivel de los sitios I, II y III de fosforilación y con acetaldehído. La oxidación de acetaldehído se midió mediante cromatografía de gases. Los resultados muestran que las mitocondrias hepáticas de ratas forzadas a beber etanol (11 g/kg/día) en comparación con los resultados obtenidos en mitocondrias hepáticas de ratas que nunca han tenido acceso al alcohol presentan alteraciones de la cadena respiratoria reflejada en una disminución de la velocidad de oxidación de sustratos a nivel de los tres sitios de fosforilación y también de acetaldehído durante los estados 3 y 4 de respiración. Sin embargo, las mitocondrias hepáticas de ratas que recibieron una dosis diaria de 2,76 g/kg de etanol no mostraron diferencias significativas con el grupo control en la velocidad de oxidación de ninguno de los sustratos estudiados, ni en los valores de CR ni ADP/O a pesar de que este tratamiento ocasionó alcoholemias mayores (148 mg/dl) que las ocasionadas con el consumo forzado (76 mg/dl). En ninguno de los dos grupos hubo cambio en la actividad de la aldehído-deshidrogenasa.

Proyecto DTI, U. de Chile # B.2898-8933.

EFFECTO DE L-ARGININA, ACIDO ASCORBICO Y 1-BENZAZEPIN-2, 6,9-TRIONA SOBRE LA CONTRACCION Y RELAJACION MODULADAS POR EL ENDOTELIO EN AORTA DE RATA. (Effects of l-arginine, ascorbic acid and 1-benzazepin-2,6,9-trione on contractile and relaxing responses endothelium-modulated in rat aorta).

Sánchez, E., Vinet, R., Pessoa, H. Laboratorio de Farmacología, Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Chile.

La relajación vascular dependiente de endotelio, inducida por varios agentes está mediada por el factor relajador derivado del endotelio (EDRF), recientemente indentificado como óxido nítrico. Esta sustancia es inactivada por aniones superóxido que pueden ser generados tanto en procesos oxidativos celulares como por acción de sustancias exógenas.

En este trabajo se estudió el efecto de L-arginina (posible precursor del EDRF), ácido ascórbico (sustancia antioxidante) y la 1-benzazepin-2,6,9-triona (una quinona heterocíclica recientemente sintetizada y probable generadora de radicales oxígeno activos) sobre actividad contráctil de aorta de rata, proceso modulado por el EDRF. Los resultados mostraron que L-arginina no modifica en forma significativa la reactividad de este tejido, mientras que ácido ascórbico se comporta como antioxidante protegiendo las acciones mediadas por el EDRF. Finalmente, 1-benzazepin-2,6,9-triona mostró una importante actividad vasoconstrictora dependiente de calcio extracelular e intracelular, lo que la convierte en una sustancia interesante para futuros estudios farmacológicos.

EFFECTO DE LA EDAD SOBRE LA FARMACOCINETICA DE CARBAMAZEPINA (The effect of age on carbamazepine pharmacokinetics). Saavedra, I., Biagini, L., Gaete, L., Lobos, C., Chavez, H. Departamento de Bioquímica y Química y de Medicina, Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias y Tecnologías Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Centro de Farmacología Clínica Hospital Clínico, Universidad de Chile. Se estudió el efecto de la edad sobre la farmacocinética de Carbamazepina (CBZ), suministrada a cada uno de los voluntarios seleccionados y dispuestos en dos grupos etarios, a saber: 17 jóvenes (edad \bar{x} : 25,14 años, rango: 21 a 28) y 14 adultos mayores (edad \bar{x} : 71,15 años, rango: 66 a 79), no fumadores, no consumidores de alcohol, clínicamente sanos y sin alergias a medicamentos. El estudio se realizó sobre la base de la administración de una dosis única oral de 400 mg de CBZ seguida de un tratamiento crónico de 30 días con 200 mg diarios. Los parámetros farmacocinéticos se dedujeron de las curvas de concentraciones plasmáticas de la droga y de su metabolito (E) en el tiempo. Para comparar los resultados se usaron el test de U de Mann-Whitney y el test de Wilcoxon para muestras pareadas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) para la absorción y eliminación entre los dos grupos etarios, tanto en los parámetros obtenidos de dosis única como de aquellos obtenidos después de tratamiento crónico. Para el estudio con dosis única, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación ABC-E/ABC-CBZ, ni en la concentración máxima alcanzada. En lo que a CBZ se refiere, la edad influye en su absorción, distribución y eliminación tanto en dosis única como en dosis crónica.

Proyecto Fondecyt 835/89-90.

METABOLISMO DE ACETALDEHIDO POR AORTA DE RATAS. (Metabolism of Acetaldehyde by rat aorta). Lutske Tampier, Segundo Cariz y María Elena Quintanilla. Depto. Farmacología, Fac. Medicina Norte, U. de Chile.

En un estudio preliminar habíamos mostrado que el vaso sanguíneo es capaz de oxidar localmente acetaldehído (ACh). Debido a que este metabolito del etanol al parecer es el responsable de varios de sus efectos, en este trabajo se estudió las características de esta oxidación en cuanto a enzima involucrada, afinidad por ACh, dependencia de NAD e inhibición por Disulfiram.

Con este objeto, aortas de ratas fueron aisladas y cortadas en anillos, parte de las cuales fueron homogeneizadas en buffer fosfato potásico 0.1 M con 1% triton (pH 7.4). El medio de incubación (36°C) contenía diferentes combinaciones de los reactivos: ACh (25-100 μ M); NAD (0-1,5 mM); glucosa 10 mM, buffer fosfato 90 mM (pH 7.4) y 70 mg de anillos de aorta u homogeneizado. El medio de reacción para estudiar el efecto de modificadores de la respiración mitocondrial sobre la oxidación de ACh en un volumen de 2,0 ml contenía LiCl 117 mM, KCl 13 mM, Hepes 3 mM, fosfato de potasio 2 mM; 70 mg de tejido y ACh 50 μ M. Otras condiciones fueron las siguientes: ADP 0,2 mM, rotenona 1 μ M, glutamato 10 mM + malato 10 mM. La capacidad de las muestras para oxidar ACh bajo distintas condiciones antes señaladas se evaluó midiendo la velocidad de desaparición de ACh usando cromatografía gaseosa.

Los resultados muestran que las aortas de ratas son capaces de metabolizar el ACh a una velocidad de 80 nmole/g tejido/min, por acción de una enzima NAD dependiente de características semejantes a la ALDH presente en mitocondrias hepáticas. Oxidación que es reducida en un 40% por la administración de Disulfiram.

EFFECTOS DE LA INGESTION DE ACEITES DE LOBO MARINO O MAIZ, Y SUPLEMENTACION DE COLESTEROL SOBRE LA REACTIVIDAD DE AORTA DE RATA. (Effects of sea lion or corn oils, and cholesterol intake on rat aorta reactivity).

Vinet, R., Acuña, P., Lutz, M. Laboratorio de Farmacología y Nutrición, Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, CHILE.

La homeostasis de la pared de los vasos es regulada a través del endotelio vascular, cuya estructura y función sería afectada por los lípidos ingeridos en la dieta. En el presente trabajo se evaluó el efecto de la ingestión de dietas elaboradas con aceite de maíz (AM) sin/ con suplemento de colesterol (C) o lobo marino (AL) en la relajación de anillos de aorta.

28 ratas macho Sprague-Dawley, se alimentaron durante 25 días con dietas que contenían 15% AM sin/con 1% C ó 15% AL, como única fuente lipídica. La concentración plasmática de lípidos fue más baja en los animales alimentados con AL (colesterol total: $p < 0.001$; HDL, VLDL, lípidos totales y triglicéridos: $p < 0.05$, respecto del grupo AM). Los niveles de lípidos totales fueron menores en el grupo AM+C, respecto de AM ($p < 0.001$).

La relajación dependiente de endotelio inducida por Acetilcolina fue menor ($p < 0.05$) en el grupo AM+C comparado con los grupos AM y AL. La contracción máxima inducida por KCl (70 mM) y fenilefrina (10^{-6} M) no mostró diferencias en los grupos estudiados.

Estos resultados indican que la composición de los lípidos ingeridos produce cambios endógenos que se pueden traducir en modificaciones de la reactividad vascular que pueden afectar el desarrollo de enfermedades tales como aterosclerosis y trombosis.

Financiado por Proyecto UV 09/90.