

SAFE RESUMENES DE LAS COMUNICACIONES EN POSTERS

FARMACOLOGIA A

- 416. Aumento de la unión de ¹²⁵I-sulpirida en el núcleo subtalámico de ratas con lesión nigroestriatal.** Juan Ferrario¹, Marina Delfino¹, Gustavo Dziewczapolski¹, Kuei Tseng², Rita Raisman-Vozari³, Gustavo Murer², Oscar Gershanik¹

¹ Instituto de Investigaciones Farmacológicas, CONICET; ² Laboratorio de Neurofisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; ³ INSERM U289, Hôpital de la Salpêtrière, París, Francia.

La Enfermedad de Parkinson (EP) resulta de la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. La actividad del núcleo subtalámico (NST) se encuentra aumentada en los pacientes de EP, hecho que se debería a la disminución de la señal GABAérgica palido-subtalámica. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad del NST estaría regulada a nivel local por dopamina (DA). Con el fin de cuantificar receptores para DA (RDA) en el NST realizamos ensayos autoradiográficos con ¹²⁵I-sulpirida (ligando selectivo tipo-D2) en animales desnervados unilateralmente mediante la inyección del neurotóxico 6-OHDA y controles. Observamos un aumento significativo del 29% de RDA tipo-D2 en el NST ipsilateral a la lesión con 6-OHDA. En un grupo independiente de animales encontramos que dicho aumento es revertido por el tratamiento crónico con L-dopa. En función de lo observado podemos concluir que la degeneración de la proyección nigro-subtalámica es afectada por el tóxico provocando como respuesta compensatoria un aumento en el número de R tipo-D2. El tratamiento con L-dopa previene este aumento, lo cual ubica al NST como un posible blanco de acción terapéutica de la levodopa. En conjunto nuestros resultados sugieren que los mecanismos DAérgicos que actúan directamente sobre las neuronas del NST juegan un rol importante en la función normal y la patología de los ganglios basales.

- 417. Inhibición del receptor D3 (RD3) mediante oligodeoxinucleótidos antisense (ODN-as) y su efecto sobre la actividad locomotora de ratas con supersensibilidad deneratoria por lesión nigroestriatal con 6-OHDA.** Marina Delfino, Juan Ferrario, Gustavo Dziewczapolski, Oscar Gershanik

Instituto de Investigaciones Farmacológicas, CONICET, Buenos Aires.

Introducción: El RD3 pertenece a la subfamilia de receptores dopaminérgicos de tipo D2 (RD2) y se expresa fundamentalmente a nivel mesolímbico. La carencia de fármacos selectivos que permitan discriminar el RD3 del RD2 constituye una de las mayores limitaciones para el esclarecimiento de la función de este tipo de receptor. El uso de ODN-as diseñados para unirse específicamente al mRNA ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad en el análisis de la función receptorial. El uso de ODN-as antiD3 induce un aumento de la actividad locomotora en ratas normo-sensibles tratadas con quinpirol, estableciendo que el RD3 ejercería un rol inhibitorio bajo estas condiciones. **Objetivo:** Analizar el rol del RD3 en un modelo supersensible utilizando técnicas de la farmacología genómica. **Métodos:** Ratas con lesión nigroestriatal

unilateral con 6-OHDA a las que se les administró ODN-as antiD3, ODN-as random y vehículo (5 nmoles/2ul, cada 12 hs, 3 días) y luego un agonista D2 (quinpirol, 0.1 mg/kg, ip). **Resultados:** Los animales tratados con el ODN-as antiD3 mostraron una reducción del 45% de la actividad locomotora (p<0.07). **Conclusiones:** El RD3 parecería adquirir un rol estimulador en condiciones de supersensibilidad. Se postula que dicha acción dependería de la expresión ectópica del mismo a nivel estriatal.

- 418. Efecto de IL-1 β y TNF α sobre la producción de prostaglandinas durante el desarrollo del cuerpo lúteo.** Alejandra Estévez, Alicia Motta, Martha Gimeno

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos. Buenos Aires.

Las prostaglandinas (PGs) están involucradas en la regresión del cuerpo (CL) de mamíferos. El rol regulatorio de las citocinas en la funcionalidad del CL ha sido ampliamente estudiado, sin embargo el mecanismo aún no ha sido dilucidado. Los macrófagos infiltran al CL hacia la mitad del desarrollo luteal, constituyendo una importante fuente de citocinas y de óxido nítrico (NO). Para ello, analizamos el efecto de la interleukina (IL) 1 β y el tumor necrosis factor (TNF) α en la producción de PGs y la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS) durante el desarrollo luteal. Con el objeto de obtener un CL funcional más prolongado (9 ± 1 días), ratas prepúberes de la cepa Wistar fueron pseudopreñadas (psp) con 15 UI/rata de PMSG. Ovarios obtenidos de ratas en estadios medio (día 5) y final (día 9 de psp) según lo determinado por radioinmunoensayo (RIA) de progesterona en suero se dispersaron enzimáticamente. Las células fueron incubadas por 24 hs con IL1 β (25 ng/ml) ó TNF α (25 ng/ml) evaluándose la síntesis de PGE y PGF2 α por RIA. La IL1 β aumentó la producción de PGF2 α sólo en el estadio medio, mientras que el TNF α disminuyó la producción de PGE y PGF2 α en el día 9. La actividad de las dos isoformas de la NOS se midió por el método de cuantificación de ¹⁴C-citrulina a partir de ¹⁴C-arginina. La calcio independiente fue predominante en los dos estadios estudiados, resultando mayor en el estadio medio. Estos resultados indicarían que las citocinas estudiadas modulan la producción de PGE y PGF2 α , posiblemente correlacionada con la actividad de la NOS.

- 419. El Factor de Crecimiento Epidermal retrasa el inicio del trabajo de parto.** María Ribeiro, Silvina Perez-Martinez, Mariana Farina, Martha Gimeno, Ana Franchi

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos. CEFyBO, CONICET.

Las prostaglandinas (pgs) y el óxido nítrico (NO) participan en el inicio del parto. El Factor de Crecimiento Epidermal (EGF) es una citoquina que afecta la síntesis de dichos mediadores. Por ello se estudió el efecto de la administración intrauterina (iu) *in vivo* del EGF a ratas preñadas a término. La administración iu de 60, 120, 250 y 500 ng de EGF por rata en el día 21 de preñez produjo un retraso de 6 a 24 hs en el disparo del parto. Cuando se administró en el día 21, 500 ng iu de EGF y se determinó en el día 22 de preñez (día del parto en los animales control) la síntesis de pgs por la técnica de radioconversión, se observó que las pgs contractoras de la musculatura lisa uterina se encontraban disminuídas (77 y 59%), hecho que coincidía con una menor

expresión en los estudios de Western Blot de la ciclooxigenasa-II (COX-II), enzima del camino de la síntesis de las pgs. La producción de NO (relajante de la musculatura lisa) medida por la técnica de Bredt&Snyder, se encontró aumentada (69%). Se observó también, una disminución en la amplitud (36%) de las contracciones uterinas sin verse afectada la frecuencia de las mismas. El EGF en todas las dosis estudiadas retrasa el inicio del trabajo de parto, hecho que probablemente esté relacionado con el aumento en la síntesis de NO, la disminución de la expresión de la COX-II con la consecuente caída en la síntesis de pgs y por lo tanto la menor amplitud en las contracciones uterinas necesarias para el inicio del parto.

420. Estudio de la prescripción de medicamentos en un centro médico sindical. María Suárez Ormani, María Sarabia, Graciela Rey, Juan Ramos^{*}, Silvio Gaguine^o, Jorge Fainstein^o, Carlos Taira

*Universidad de Buenos Aires, *Hospital Ramos Mejía, °Obra Social de Trabajadores de Prensa de Buenos Aires.*

El propósito de este trabajo fue el estudio de la prescripción de medicamentos a pacientes ambulatorios del centro médico de la OSTPBA. Los datos fueron tomados de historias clínicas y se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y documental. Los resultados obtenidos del análisis de 803 casos fueron: - el factor edad mostró una distribución no gaussiana. - la población principal de pacientes fue femenina (60,7%). - el promedio de prescripciones por visita fue de 0,82. - al menos una especialidad medicinal fue prescripta en el 46% de los casos, dos en el 23%, tres o más en el 15% de los casos. - del total de drogas prescriptas (656), el 13,6% no pudo ser clasificada y a su vez el 4,6% correspondió a drogas de baja utilidad terapéutica. - los servicios clínicos con alta tasa de prescripciones por visita fueron dermatología y neumología. Las mayores dificultades en este estudio fueron: - codificación inadecuada y datos faltantes en un 20% de las historias clínicas. - falta de identificación del servicio en un 10% de las historias. - falta de información de la forma farmacéutica, dosis, etc. En conclusión, se ha descrito un primer perfil de prescripción en un centro médico sindical. Los datos indican la necesidad de mejorar los registros clínicos y de proponer cambios en cuanto a los hábitos de prescripción.

421. Variaciones neuroquímicas en el síndrome de abstinencia a morfina. Prevención con baclofen. Alma Kemmling, Silvina Díaz, Claudia García Bonelli, Graciela Balerio

Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires e Instituto de Investigaciones Farmacológicas CONICET, Buenos Aires.

En los últimos años estudiamos el síndrome de abstinencia a morfina (MOR) a nivel conductual y observamos que el baclofen (BAC), agonista selectivo de los receptores GABA B, previene dicho síndrome. El objetivo del presente trabajo fue estudiar las alteraciones neuroquímicas en el síndrome de abstinencia a MOR y en la prevención de dicho síndrome con BAC. Se utilizaron ratones macho (20-30g) a los que se administró MOR (2 mg/kg, i.p.) 2 veces al día, durante 10 días. De este pool de animales, a un grupo se les provocó el síndrome de abstinencia con el antagonista opioide, naloxone (NAL) (6 mg/kg, i.p.), luego de 10 min se diseccionaron y homogeneizaron los cuerpos estriados para la determinación de los niveles endógenos de dopamina (DA), serotonina (5-HT) y ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético (DOPAC) por HPLC con detección electroquímica. Al resto de los animales, después de la última dosis de MOR, se les administró BAC (2 mg/kg, i.p.) previamente a la administración de NAL y se determinaron las sustancias anteriormente mencionadas. La concentración de DA en el grupo con síndrome de abstinencia disminuyó un 49.3% ($p < 0.001$) con respecto al grupo control, mientras que en el grupo pretratado con BAC el nivel de DA aumentó un 51.2% ($p < 0.05$) con respecto al grupo en abstinencia. Con relación a la concentración de 5-HT, no se observaron diferencias significativas entre el grupo con síndrome de abstinencia y el grupo con-

rol como tampoco entre el grupo pretratado con BAC y el grupo en abstinencia. La concentración de DOPAC en el síndrome de abstinencia disminuyó un 67.9% ($p < 0.01$) con respecto al grupo control, mientras que el grupo pretratado con BAC aumentó un 145.6% ($p < 0.01$) con respecto al grupo en abstinencia. Los resultados sugieren que el sistema dopaminérgico jugaría un rol importante en el síndrome de abstinencia a MOR, mientras que el serotoninérgico no estaría involucrado en dicho síndrome. El BAC tendería a reestablecer los valores de DA y DOPAC a valores cercanos a los basales.

422. Efecto del Fluoruro (F) sobre la secreción de insulina por el páncreas de rata perfundido y por slices de páncreas. Inés Menoyo, Alfredo Rigalli, Rodolfo Puche

Laboratorio de Biología Osea. Facultad Ciencias Médicas. Universidad Nacional Rosario.

Cuando la concentración de F en el plasma supera 5 μM se produce inhibición de la secreción de insulina. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto del F sobre las fases de la secreción de insulina en la rata. Se perfundieron páncreas de ratas, in situ vía tronco celiaco. Se determinó insulina en muestras recogidas de la vena porta. El buffer de perfusión del grupo de ratas tratadas contenía 20 μM NaF. Los niveles de secreción se midieron perfundiendo con buffer conteniendo glucosa 0.6 g/L (basal, 10 minutos) y 3 g/L (estímulo, 40 minutos). Ambas fases de secreción se encontraron inhibidas en presencia del F. Los slices de páncreas se incubaron durante una hora en un buffer conteniendo 20 μM F (F) y sin este anión (C). En ambas condiciones se estimuló la secreción de insulina con A23187 2.5 μM (estimulador de la fase inicial) ó Phorbol ester 100 nM (estimulador de la fase sostenida). La presencia de F disminuyó significativamente la secreción de insulina estimulada con A23187: C = 93 ± 6 mUI/L; F = 80 ± 3 mUI/L, $n=4$ $p < 0.01$, y Phorbol ester C = 100 ± 5 mUI/L; T = 68 ± 12 mUI/L, $n=4$, $p < 0.01$. Se concluye que el F inhibe ambas fases de la secreción de insulina. Estos resultados desalientan el empleo del NaF en pacientes porque la concentración plasmática de F supera habitualmente 5 μM y sugieren su reemplazo por drogas que no modifican sensiblemente la fluoremia iónica.

423. Distribución de metildopa en distintas áreas del SNC de ratas con deservación sinoaortica. Christian Höcht, Javier Opezzo, Guillermo Bramuglia, Carlos Taira

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Se estudió la distribución del antihipertensivo de acción central metildopa (MD, 50 mg/kg ip) en el estriado y en el hipotálamo posterior de ratas con deservación sinoaórtica (DSA) y su efecto sobre el metabolismo dopaminérgico. Se utilizaron ratas Wistar (250-350g) con DSA o con una operación simulada (OS) anestesiadas. Se utilizó la técnica de microdialisis y se insertó una sonda concéntrica en el estriado o en el hipotálamo posterior. Se recolectaron muestras de dializados cada 15 min y se determinó metildopa y DOPAC, éste como indicador del metabolismo dopaminérgico. La MD alcanzó una concentración estable durante toda la recolección en los dializados estriales de las ratas OS. En los dializados de las DSA se observó una menor acumulación y una rápida desaparición. En los dializados de hipotálamo posterior de las DSA se observaron niveles más altos de MD que en las OS. La MD ejerció el mismo efecto sobre los niveles de DOPAC en los dializados estriales e hipotalámicos de las ratas OS y DSA. En conclusión, si bien el efecto de la MD sobre el metabolismo dopaminérgico fue similar en ambos grupos, se observó un perfil de distribución de MD en el SNC alterado en el grupo DSA con respecto al grupo control.

424. Ontogenia de la expresión de las subunidades del receptor GABA_B en la hipófisis anterior de rata. María Bianchi¹, Estela Rey-Roldán¹, Bernhard Bettler², D. Ristig², B. Malitschek², Carlos Libertun¹ y Victoria Lux-Lantos^{1*}.

¹ *IByME-CONICET-ANPCyT-UBA*, ² *Novartis Pharma Suiza*

Demostramos que la estimulación del receptor GABA_B hipofisario en etapas tempranas del desarrollo tiene efectos endocrinos. Recientemente se describió que los receptores GABA_B neuronales son heterodímeros formados por subunidades GABA_BR1a/b y GABA_BR2. Aquí determinamos el desarrollo ontogénico de los receptores GABA_B y el patrón de expresión de las subunidades en hipófisis anterior de ratas de ambos sexos, adultas y de 4, 12, 20, 28, 38 días de edad. Se aisló la fracción de membranas en la que se detectó las subunidades del receptor GABA_B por inmunoblot con anticuerpos Ab174.1 y AbC22 dirigidos contra las subunidades GABA_BR1a/b y GABA_BR2 respectivamente. Las preparaciones de membranas, sembradas sobre nitrocelulosa, fueron sometidas a un gradiente SDS-PAGE 14-4%, e inmunoteñidos con los anticuerpos. Se usó un anticuerpo anti-sintaxina como control. Se observó la expresión de ambas subunidades, GABA_BR1a y GABA_BR1b, en hipófisis de ratas machos y hembras en desarrollo; GABA_BR1a disminuye significativamente con la edad (R1a (UA) hembras: 4d: 1.6 ± 0.3; 12d: 0.8 ± 0.1, 20d: 0.4 ± 0.04, 28d: 0.3 ± 0.05, 38d: 0.4 ± 0.09, proestro: 0.2 ± 0.09, lactantes: 0.4 ± 0.1, p < 0.05). No se observaron marcadas diferencias sexuales. Esta es la primera vez que las subunidades del receptor GABA_B son caracterizadas en hipófisis de rata. Ambas subunidades R1a y b disminuyen durante el desarrollo.

425. La taquifilaxia a Ang II endotelio dependiente sería mediada por un producto de la ciclooxigenasa que actuaría sobre canales de K⁺. Susana Jerez, María Peral, Alfredo Coviello.

Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Tucumán, INSIBIO, Fundación INELCO.

En estudios previos encontramos que el endotelio incrementa la taquifilaxia a la Ang II en aorta aislada de conejo. Este efecto fue suprimido por la Indometacina (Indo.). Con el objeto de evaluar el papel de los canales de K⁺ en este fenómeno se trabajó con un abridor de K_{ATP} Cromakalín (Crom.), y con los bloqueantes de K_{Ca} TEA y Apamin (Ap.) y de K_{ATP} Glibenclamida (Glib.). Anillos de aorta de conejo con y sin endotelio (CE y SE), se montaron en un sistema de medición de contractilidad in vitro. Se efectuaron dos curvas dosis respuesta acumulativas (CDRA) a la Ang II separadas por 50' de lavados con solución de Krebs. La Indo. 10⁻⁵ M se agregó (en arterias CE) 30' antes de la I CDRA y se mantuvo durante todo el experimento. Crom. 10⁻⁷ M, TEA 10⁻³ M, Ap. 10⁻⁷ M y Glib. 10⁻⁵ M fueron agregadas durante el lavado y retiradas antes de la II CDRA. La Crom. disminuyó la respuesta a la 2da estimulación con Ang II en arterias SE pero no modificó la taquifilaxia en arterias CE. Anuló el efecto de la Indo. y en presencia de la misma desplazó la II CDRA hacia la derecha significativamente más que el control ($\Delta pD_2 = 0,28 \pm 0,08$ y $0,58 \pm 0,09$ para control y Indo.+Crom. respectivamente, p < 0.05). TEA, Ap. y Glib. disminuyeron la taquifilaxia a la Ang II a dosis bajas y la suprimieron a dosis superiores a 5. 10⁻⁹ M en arterias CE (Glib.>TEA>Ap.) y SE (Glib.=TEA=Ap.). Estos resultados nos indicarían que la Ang II al actuar sobre el endotelio estimularía la liberación de un producto derivado de la ciclooxigenasa que actuaría sobre canales de K⁺, hiperpolarizando la membrana durante el lavado, y aumentando así la taquifilaxia.

426. Cinética plasmática y eliminación por leche de doramectina en ovinos. Fernanda Imperiale, Juan Sallovitz, Carlos González, Adrián Lifschitz, Carlos Lanusse

Area Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil.

Doramectina (DRM) es un fármaco de amplio espectro antiparasitario utilizado para el control de endo y ecto parásitos en ruminantes. En el presente trabajo se estudió la cinética de disposición plasmática y el patrón de eliminación por leche de DRM en ovinos. Se utilizaron ovinos raza lechera Pampinta (n=5), los

cuales fueron inyectados con DRM por vía subcutánea a razón de 200 µg/kg. Muestras de sangre yugular y de leche (entre 1 hora y 35 días post-tratamiento) fueron obtenidas, procesadas y analizadas por HPLC con detección por fluorescencia. DRM fue detectada entre las 12 horas y los 25 días en plasma y entre las 4 horas y los 30 días en leche. Se observó una prolongada permanencia de DRM en plasma, con un tiempo medio de residencia de 6.8 días. La disponibilidad de DRM, expresada como área bajo la curva concentración-tiempo (ABC), fue mayor en leche que en plasma. La relación de ABC leche/plasma fue de 3.8. DRM es una molécula de elevada liposolubilidad, lo cual se refleja en los elevados valores de volumen de distribución obtenidos en este ensayo (8.1 l/kg). El elevado tenor graso de la leche ovina (7.8%) explica las elevadas concentraciones de DRM en leche y su eliminación por esta vía. El impacto de estos resultados en la elaboración de subproductos lácteos y en la implementación de períodos de descarte de leche post-tratamiento están siendo estudiados en nuestro laboratorio.

427. El intercambiador Na⁺/Ca²⁺ participa en la hidrólisis de fosfoinosítidos producida por un inhibidor endógeno de la Na⁺, K⁺-ATPasa en cerebro de ratas neonatas. María Calviño, Clara Peña, Georgina Rodríguez de Lores Arnaiz

Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. De Robertis", Facultad de Medicina e Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

Trabajos previos realizados en este laboratorio resultaron en la obtención de un modulador endógeno de la Na⁺, K⁺-ATPasa cerebral que presenta propiedades similar ouabaína y que se denominó endobaína E. Teniendo en cuenta datos de la literatura que mostraban un efecto diferencial de la ouabaína sobre la hidrólisis de fosfoinosítidos en ratas neonatas *versus* adultas, estudiamos el efecto de la endobaína E sobre este sistema de señalización celular. Trabajando con prismas de corteza cerebral a los que se incorporó [³H]mioinositol, encontramos que una concentración de endobaína E que corresponde a 1mg de tejido original/µl estimula la hidrólisis de fosfoinosítidos 604 ± 138% (n = 12) en corteza cerebral de ratas neonatas *versus* 186 ± 48% (n = 3) en ratas adultas (P < 0.01). Para probar si dicho efecto involucra la liberación de neurotransmisores y subsiguiente activación de receptores, estudiamos el efecto de distintos antagonistas glutamatérgicos (AP-3, MCPG y MK-801) y un antagonista muscarínico no selectivo (atropina), los cuales fueron inefectivos. Otra ruta posible sería la activación de la fosfolipasa C sensible al Ca²⁺, mediada por la activación del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ o por la apertura de canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes. Ensayos realizados en presencia de benzamil 0.1mM y 0.5mM mostraron una inhibición significativa (P < 0.01) del 35 ± 12% y 70 ± 4% respectivamente que confirmarían la participación del intercambiador en el efecto encontrado.

428. La afinidad del receptor glutamatérgico NMDA por el antagonista [³H]MK-801 disminuye en presencia de un inhibidor endógeno de la Na⁺, K⁺-ATPasa (endobaína E). Analía Reinés, Clara Peña, Georgina Rodríguez de Lores Arnaiz.

Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Profesor E. De Robertis", Facultad de Medicina, Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

La hiperestimulación del receptor glutamatérgico NMDA conduce a un fenómeno de neurotoxicidad. La ouabaína posee propiedades neurotóxicas que se pueden explicar por la inhibición de la bomba de sodio, aunque también se ha sugerido la participación de otros mecanismos. Dado que en nuestro laboratorio se aisló del cerebro de rata un inhibidor endógeno de la bomba de sodio con propiedades biológicas similar ouabaína (endobaína E), el objetivo de este trabajo fue determinar si dicho factor modula al receptor glutamatérgico NMDA. Se realizaron ensayos de fija-

ción del antagonista [³H]MK-801 a membranas de corteza cerebral de rata en medios conteniendo 10 μ M glutamato + 0.01 μ M glicina o 0.01 μ M glutamato + 10 μ M glicina. La endobaína E (=140 mg tejido original) reduce la fijación del ligando en un 40%. La inhibición de la fijación por dicho factor no se modificó por la presencia simultánea de ouabaína (60.5 \pm 13.9%, n=4; P<0.05 vs control) ni por agentes quelantes (EDTA o EGTA) (62.3 \pm 12.5%, n=3; P<0.05 vs control). En los ensayos de saturación del ligando (1-80 nM) no se modificó el Bmax y la Kd aumentó un 50% en presencia de la endobaína E (13.5 \pm 2.1 \rightarrow 26.6 \pm 5.7 nM). Nuestros resultados sugieren que la endobaína E interactuaría con el receptor NMDA disminuyendo la afinidad por el ligando y que el efecto de dicho factor no sería mediado por la Na⁺, K⁺-ATPasa ni por la presencia de iones Ca²⁺ o Mg²⁺.

- 429. Mecanismo de acción de la Angiotensina III en la transmisión noradrenérgica hipotalámica.** Marcelo Vatta, Muriel Rodríguez-Campos *, Liliana Bianciotti, Martín Rodríguez-Fermepin, Carina Kadarián, Belisario Fernández.

*Fisiología y Fisiopatología, FFyB, UBA *CAECE, Buenos Aires.*

Demostramos que la AIII modula la captación y liberación neuronal de noradrenalina (NA) en hipotálamo de rata. El objetivo de este trabajo es definir el receptor y la vía intracelular involucrada en la liberación neuronal y la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH) en cortes de hipotálamo. Los resultados muestran que AIII 1 μ M incrementa la liberación espontánea e inducida de NA y la actividad de la TH (1,04 \pm 0,06 vs 0,74 \pm 0,06; 4,08 \pm 0,21 vs 2,74 \pm 0,25; 156,6 \pm 8,2 vs 100,0 \pm 11,6. AIII vs control respectivamente, relación de ³H-NA liberada en el período basal sobre el experimental. La actividad de la TH se expresa como ³H-NA liberada respecto del grupo control). Ambos efectos son bloqueados por el antagonista específico del receptor AT-1 (Losartan 100 nM, 1,04 \pm 0,06 vs 0,74 \pm 0,01; 4,08 \pm 0,21 vs 2,07 \pm 0,13; AIII vs Lst+AIII) y no por el bloqueante AT-2 (PD-123319). La activación del receptor AT-1 estimula la fosfolipasa C (PLC) y el metabolismo de los fosfoinosítidos (PI). Se repitieron los experimentos en presencia del inhibidor de la PLC, neomicina 5 μ M (Nmc). Los datos muestran que la Nmc inhibe los efectos producidos por la AIII sobre los parámetros estudiados. Se determinó también que el Lst bloquea el incremento de los PI producido por la AIII. Concluimos que la AIII modula pasos claves del metabolismo noradrenérgico hipotalámico a través de la activación del receptor AT-1 y la vía de los PI.

- 430. Modulación de la dependencia a etanol en animales en abstinencia a diazepam por tratamiento con desipramina.**

Irene Martijena, Carolina Lacerra, Silvia Bustos, Mario Abraham, Víctor Molina

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Los animales en abstinencia a diazepam (DZ) muestran un incremento en el consumo voluntario de etanol y presencia de signos conductuales de abstinencia como indicadores de dependencia cuando se suprime la ingesta. El efecto ansiolítico del etanol podría facilitar el consumo por sus propiedades como reforzador negativo. Dado que los antidepresivos tricíclicos son efectivos para el tratamiento de la abstinencia a DZ y reducen la ingesta de etanol en alcohólicos con síntomas depresivos, los objetivos fueron: Evaluar el efecto de la administración de desipramina (DMI) en la ingesta de etanol y en el efecto ansiolítico de etanol en animales en abstinencia a DZ. Ratas macho fueron inyectadas con DZ (2 mg/kg/día, i.p.) o vehículo durante 21 días. Los animales fueron sometidos a un paradigma de autoadministración de etanol entre los días 1 y 26 de abstinencia. DMI (5 mg/kg, i.p., bid) fue administrado después de finalizada la ingesta. Otro grupo de animales en abstinencia a DZ y sin historia previa de consumo de etanol fueron administrados con DMI (2,5; 5,0 mg/kg, i.p., bid) durante 4 días y sometidos 24 hs después al laberinto

elevado luego de una administración de etanol (1 g/kg, i.p.). La administración repetida de DMI revirtió tanto el aumento en el consumo de etanol como el efecto ansiolítico del etanol. Los resultados sugieren que DMI tiene capacidad potencial para prevenir el desarrollo de dependencia a etanol en animales en abstinencia a DZ.

FARMACOLOGIA B

- 431. Localización neuroanatómica de la modulación GABAérgica en la respuesta al estrés inescapable.** Pablo Rodríguez, Irene Martijena, Carolina Lacerra, Víctor Molina

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Evidencias previas indican una asociación entre la disminución de la neurotransmisión GABAérgica y la respuesta emocional inducida por un estímulo aversivo inescapable. Sin embargo no se conoce en qué áreas cerebrales se expresa dicha reducción. El objetivo de este trabajo fue evaluar la captación de Cl⁻ por estimulación GABAérgica en distintas áreas del circuito aversivo de cerebro luego de la exposición a 15 min de inmovilización. Ratas machos fueron sometidas a la sesión de inmovilización e inmediatamente sacrificadas, se diseccionaron las siguientes estructuras: hipocampo, corteza frontal (CF), hipotálamo, cuerpo estriado, sustancia gris periacueductal y amígdala. Solo se observó una reducción de la captación de Cl⁻ en tejido de CF y amígdala. Con el propósito de estudiar si la posibilidad de ejercer una respuesta agresiva durante la exposición al evento aversivo puede atenuar la reducción de la captación de Cl⁻ en CF, los animales fueron sometidos a la inmovilización con y sin opción de morder una vara de cartón e inmediatamente sacrificados. La posibilidad de ejercer una respuesta agresiva durante la inmovilización normaliza la reducción en la captación de Cl⁻. Se podría sugerir que esta modulación GABAérgica está implicada en la normalización de la respuesta emocional cuando los animales tienen la opción de realizar una conducta agresiva en respuesta a la estimulación aversiva y que la corteza frontal es una área crítica en dicha modulación.

- 432. La abstinencia a Diazepam induce secuelas emocionales de miedo exagerado luego de la estimulación aversiva: efecto de Desipramina.** Carolina Lacerra, Irene Martijena, Silvia Bustos, Víctor Molina

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Animales sometidos a abstinencia a Diazepam (DZ) presentan tanto alteraciones en las respuestas de afrontamiento cuando son sometidos a un estresor inescapable (test de natación forzada, FS), como cambios conductuales análogos a síntomas depresivos los cuales son revertidos por la administración repetida de Desipramina (DMI). Teniendo en cuenta que la abstinencia a DZ altera la habilidad de afrontamiento con un estresor subsecuente, se analizó el efecto de la exposición a FS 24 h antes de la exposición al laberinto elevado en «X» en la conducta de animales con distintos períodos de tiempo de abstinencia a DZ y de DMI sobre la reversión de las secuelas conductuales de miedo. Animales machos fueron administrados con DZ (2 mg/kg/día, i.p.) o vehículo (VEH) durante 21 días. La administración de DMI se realizó 24 h después de la última administración de DZ o VEH, dos veces por día, en una dosis de 5 mg/kg, i.p. La exposición a FS induce una disminución significativa del porcentaje de tiempo en los brazos abiertos en animales con 4 y 14, pero no luego de 24 días de abstinencia a DZ. El efecto ansiogénico observado en los animales con 4 días de abstinencia es revertido por administración de DMI. Estos resultados indicarían una respuesta emocional exagerada luego de un período de abstinencia hasta 15 días, dicha respuesta es revertida por la administración repetida de DMI.

433. Variación de la sensibilidad en el síndrome de abstinencia a morfina en ratones hembra. Prevención con baclofen.
Silvina Díaz, Alma Kemmling, Graciela Balerio

Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires e Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET).

En años anteriores estudiamos el síndrome de abstinencia a morfina (MOR) (2 mg/kg, i.p.) en ratones macho y observamos que el baclofen (BAC), agonista selectivo de los receptores GABA B, prevenía dicho síndrome. El objetivo de este trabajo fue examinar la sensibilidad en el síndrome de abstinencia a distintas dosis de MOR en ratones hembra, con respecto a una única dosis de MOR en ratones macho. Se utilizaron tres grupos de ratones hembra (20-30g) a los que se administró MOR (2 mg/kg, i.p.); (4 mg/kg, i.p.); (8 mg/kg, i.p.) respectivamente 2 veces al día, durante 10 días. A un pool de animales de cada dosis se les provocó el síndrome de abstinencia con el antagonista opioide, naloxone (NAL) (6 mg/kg, i.p.), y se les midieron signos conductuales característicos del síndrome. Al resto de los animales, después de la última dosis de MOR, se les administró BAC (2 mg/kg, i.p.) previamente a la administración de NAL y se les midieron los mismos signos. Las sacudidas aumentaron un 68.8 % ($p < 0.01$) en el grupo de machos en abstinencia con respecto al de las hembras con MOR 2 mg/kg, mientras que no se observaron diferencias significativas en las defecaciones líquidas. Las sacudidas aumentaron un 74.6 % ($p < 0.002$) en el grupo de machos en abstinencia con respecto al de las hembras, sin observarse diferencias en las def. líq, a pesar de duplicar la dosis de MOR a 4 mg/kg en las hembras. Al aumentar la dosis de MOR a 8 mg/kg en las hembras, no se observaron diferencias significativas en las sacudidas entre los grupos de machos y hembras en abstinencia, mientras que las def. líq aumentaron un 47.5% ($p < 0.05$) en el grupo de hembras en abstinencia con respecto al de los machos. El baclofen previno el síndrome de abstinencia inducido con MOR (2mg/kg) y MOR (4mg/kg) y con MOR (8 mg/kg) sólo las sacudidas. Los resultados sugieren que las hembras son menos sensibles que los machos al síndrome de abstinencia de MOR, siendo necesario aumentar la dosis del agonista opioide para alcanzar una intensidad similar al síndrome de los machos.

434. Acción de dehidroleucodina sobre el espesor del gel de mucus gastroduodenal. Alicia Penissi, Ramón Piezzi.

Cátedra e Instituto de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza

Introducción. Con estudios histológicos cualitativos hemos demostrado que dehidroleucodina (DhL) previene la formación de úlceras gastroduodenales por incremento de la secreción de mucus. Para evaluar cuantitativamente este efecto se estandarizó un método destinado a medir el espesor del gel de mucus en muestras frescas, evitando la fijación histológica que produce su retracción. **Métodos.** Diez ratones fueron agrupados en dos lotes. Se les administró por vía oral 0,10 ml/10 g de los siguientes compuestos: carboximetilcelulosa (CMC) 0,4% al lote I (control), y DhL en CMC 0,4% a una dosis de 40 mg/kg al lote II (DhL). Se los sacrificó a los 60 min. Se utilizó un sistema de video-microscopía y análisis de imágenes para medir el espesor del gel de mucus en estómagos (E) y en duodenos (D). Análisis estadístico: prueba de t. **Resultados.** La capa de mucus se visualizó como un material translúcido cubriendo el epitelio superficial opaco. El espesor de dicha capa en los E y D del lote DhL (E: 226,55 ± 42,22 µm; D: 140,12 ± 23,14 µm) se incrementó ($p < 0,05$) con respecto al control (E: 123,49 ± 7,00 µm; D: 76,88 ± 2,00 µm). **Conclusiones.** Los resultados proveen una fuerte evidencia cuantitativa acerca de la capacidad de DhL para incrementar el espesor del gel de mucus. Este método podría aplicarse además para el estudio de la acción de otros compuestos que inducen secreción de mucus sobre superficies epiteliales.

435. Aldehído ilícico como potencial compuesto antioxidante.
Marisa Repetto^a, Alejandra María^b, Jorge Guzmán^b, Oscar Giordano^b, Eduardo Guerreiro^b, Susana Llesuy^a

^a *Cátedra de Química General e Inorgánica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.* ^b *Cátedras de Farmacología y Química Orgánica. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis.*

Aldehído ilícico (AI) se obtuvo por oxidación del alcohol ilícico, sesquiterpeno de tipo eudesmano. AI presenta actividad citoprotectora gastrointestinal. El objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad antioxidante (IC_{50} y número de radicales atrapados, n) y el efecto protector de AI frente al estrés oxidativo, determinados por luminiscencia. La mezcla de reacción consiste en ABAP - luminol, en buffer fosfato 100 mM pH 7,4. Se utiliza Trolox como antioxidante de referencia (n=2). Los resultados fueron: $IC_{50} = 600 \mu M$ y $n=5 \times 10^{-4}$. También se determinaron marcadores de estrés oxidativo: 1- emisión *in vivo* (QI - vivo), 2- luminiscencia *in vitro* (QL-vitro), 3- enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), 4-TRAP. Resultados: se expresan como la media ± ESM.

Group	QI vivo cps/cm ²	QI vitro cpm/mg	SOD U/ mg	CAT pmol /mg	GPx µmol/ min/mg	TRAP µM Trolox
Control	12 ± 1	36 ± 7	0.75±0.05	0.75 ± 0.05	14 ± 1	310 ± 5
AI	14 ± 2	38 ± 5	0.9 ± 0.1	0.42 ± 0.05* $p < 0.001$	16 ± 1	341 ± 15
Etanol	28 ± 2*	76 ± 3*	1.65±0.04 $p < 0.001$	0.31 ± 0.02* $p < 0.001$	15 ± 1	128±17* $p < 0.001$
Etanol + AI	18 ± 3	47 ± 7	0.63±0.03 $p < 0.01$	0.56 ± 0.05* $p < 0.001$	4 ± 1*	223 ± 23 < 0.001

Conclusiones: AI: 1) es poco eficiente respecto al trolox en atrapar las especies reactivas del oxígeno *in vitro*; 2) protege la mucosa gástrica del daño oxidativo causado por etanol, *in vivo*.

436. La exposición prenatal y postnatal al plomo induce modificaciones en las neuronas del cuerpo estriado que expresan óxido nítrico sintetasa. Asia Selvín-Testa, Fabián Loidl, Francisco Capani, Jorge Pecci-Saavedra

Instituto de Biología Celular y Neurociencias Prof. "E. De Robertis". Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Se estudiaron los efectos que una exposición crónica al plomo, iniciada en etapas críticas del desarrollo, inducen en las neuronas del cuerpo estriado que expresan óxido nítrico sintetasa (nNOS). Las ratas fueron expuestas al tóxico [1g% de acetato de plomo (p/v) en el agua de bebida]. Los animales fueron tratados desde 3 meses previos a la concepción hasta 2 meses postnatales (PN). Se hicieron estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos policlonales contra nNOS. Las medidas de la densidad óptica se analizaron en un sistema de imagen computarizada. En los animales expuestos se encontró después del destete (PN21-PN30) que las neuronas nNOS+ eran de menor tamaño, sus prolongaciones dendríticas y sinapsis estaban menos desarrolladas y las células marcadas mostraban una disminución de la densidad óptica. Además, en estas ratas se vió que un mayor número de vasos sanguíneos aparecían rodeados por dendritas nNOS+. Después de PN30, el crecimiento del soma neuronal, de sus prolongaciones y el número de sinapsis fue menor en los animales expuestos. Estos resultados son similares a los que hemos obtenido en el hipocampo y la corteza cerebral. La acción del plomo, al afectar los diferentes sitios de transducción de señales que inducen la expresión de nNOS y producción de óxido nítrico altera la estructura de las neuronas nNOS+. Esto modificaría una región del sistema nervioso central, el cuerpo estriado, que realiza complejas funciones de modulación e integración motoras y cognitivas.

- 437. Farmacocinética de cefepime administrado vía intramamaria en cabras sanas y con mastitis experimental.** Roberto Rule, Raul Lacchini, Perla Buschiazzo, Hector Buschiazzo, Gabriel Manilla.

Comision de Investigaciones Cientificas de la Pcia. de Bs. As. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata.

El cefepime (CFP) es una cefalosporina de cuarta generación. El objetivo del trabajo fue determinar la farmacocinética sérica (S) y láctea (L) de CFP administrado vía intramamaria (IM) en cabras sanas y mastíticas. Diez cabras en producción láctea fueron utilizadas en las Experiencias 1 (E₁) y 2 (E₂). Durante la E₁ se administraron 3 dosis (una cada 12 horas) de 100 mg de CFP (Maxcef® Bristol Myers Squibb) en las glándulas mamarias izquierda. Posteriormente se recogieron, a tiempos controlados, muestras S (vena epigástrica craneal izquierda de las glándulas mamarias tratadas) y L (glándulas derecha e izquierda). En la E₂ se administro vía IM una endotoxina bacteriana para producir mastitis experimental. Las administraciones de CFP y las tomas de muestras se realizaron de igual forma que en la E₁. Las concentraciones S y L y los residuos en leche de CFP fueron determinados a través de un método biológico y un reactivo comercial, respectivamente. Resultados: t_{1/2} (E₁S)= 1.2 ± 0.5, (E₁L)= 2.1 ± 0.9, (E₂S) 2.2 ± 1.2 h, (E₂L) 3.0 ± 1.2 h; TMR (E₁S)= 2.0 ± 0.7, (E₁L) 3.7 ± 1.2, (E₂S) 4.9 ± 2.1, (E₂L) 6.5 ± 3.8 h; AUC (E₁S)= 1.4 ± 1.1, (E₁L) 5542.6 ± 3082.1, (E₂S) 5.2 ± 2.9, (E₂L) 3907.9 ± 1871.0 µg/ml/h. La penetración de CFP en suero fue: (E₁)= 0.05 ± 0.06 y (E₂) 0.13 ± 0.07 %. Los parámetros farmacocinéticos séricos de CFP obtenidos de las cabras sanas y mastíticas fueron estadísticamente diferentes (P < 0.05) entre sí.

- 438. Niveles de leptina, GH e IGF-1 durante el desarrollo en bovinos en pastoreo. Efectos de un tratamiento crónico con ivermectina en animales naturalmente expuestos a infestación con parásitos gastrointestinales.** Isabel Lacau de Mengido, Arturo González Iglesias, Graciela Díaz de Torga, Miguel Mejía, Néstor Formía, Damasia Becú de Villalobos

Instituto de Biología y Medicina Experimental. CONICET. Buenos Aires.

El tratamiento crónico con ivermectina desde el nacimiento hasta la pubertad en vaquillonas Holando acelera el crecimiento corporal, aumenta el área pélvica, adelanta la pubertad e incrementa los niveles de IGF-1. El presente experimento se diseñó para determinar la correlación de los niveles séricos de leptina y GH con el crecimiento, los niveles de IGF-1 y la pubertad. Al nacer, 14 terneras Holando se asignaron al azar al grupo control (CON, sin tratamiento) o al grupo ivermectina (IVE, Ivomec, MSD AGVET; 0.2 mg/kg. cada 14 días s.c. y un bolo intraruminal de 1.72 g a partir de los 150 kg. de peso corporal). Se tomaron muestras fecales y de sangre yugular (para RIA de leptina, GH e IGF-1) cada 14 días. La pubertad se determinó por niveles séricos de Progesterona. La ivermectina impidió la presencia de huevos de parásitos en las heces del grupo tratado y adelantó la pubertad (IVE : 37.9 ± 2.71, CON: 29.2 ± 1.76 semanas, p < 0.05). Los valores de leptina aumentaron paulatinamente hasta la pubertad sin encontrarse diferencias entre los tratamientos. Se observó un pico de la hormona previo a la eclosión puberal. El perfil de GH no mostró diferencias entre los grupos: niveles altos al nacer y durante las 2 primeras semanas de vida, y luego un descenso para mantenerse estables durante el desarrollo. Los niveles de IGF-1 fueron en aumento desde el nacimiento hasta la pubertad y se encontraron más elevados en el grupo tratado. En este modelo, el mayor crecimiento corporal y la pubertad precoz producidos por el tratamiento con ivermectina no estuvieron asociados con un aumento de la hormona de crecimiento ni de la leptina, pero sí con niveles elevados de IGF-1.

- 439. Participación de las prostaglandinas en la gastroprotección mediada por aldehído lílico.** María Alejandra, Ana Franchi, Graciela Wendel, Osvaldo Donadel, Jorge Guzmán, Oscar Giordano

Farmacología. CEFYBO. Universidad Nacional de San Luis.

Las prostaglandinas (PG) influyen en la integridad de la mucosa gástrica (Wallace y Chin, 1997). El objetivo de este trabajo fue investigar la participación de las PG en la actividad citoprotectora gástrica de aldehído lílico (Al), obtenido a partir del alcohol lílico aislado de *Fluorensia oolepis*. 1º) Se evaluó la gastroprotección por la técnica de Robert, en ratas Wistar, agrupadas en lotes con los siguientes tratamientos previos al agente ulcerogénico etanol absoluto (EA): L.I: vehículo; L.II: Al (40 mg/kg, v.o.); L.III: indometacina (10 mg/kg, i.p.); L.IV: indometacina y a los 30 min. Al. A los 60 min. del EA, se evaluó el grado de erosión mediante la escala de Marazzi, Uberti y Turba (0=mucosa normal; 5=máximo daño). 2º) Se administraron ratas Wistar con Al, dos dosis diarias, 40 mg/kg, durante 11 días. Se midieron en mucosa gástrica los niveles de prostaglandina E₂ (PGE₂) por el método de Radioconversión utilizando ácido araquidónico ¹⁴C (AA¹⁴C). Resultados: 1º) Indices de Ulcera: L.I: 4,71 ± 0,14; L.II: 0,45 ± 0,05*; L.III: 4,75 ± 0,14; L.IV: 1,20 ± 0,20** (*p<0,00001 vs. L.I, control; **p<0,01 vs. L.II, ANOVA-Tukey). 2º) Valores de % de conversión de AA¹⁴C: L. control: 5,95 ± 0,34; L. Al: 8,38 ± 0,60* (*p<0,02 vs. control). Conclusiones: Al actúa por un mecanismo en el que las PG se encuentran involucradas, ya que el pretratamiento con indometacina disminuye su actividad citoprotectora gástrica. El tratamiento subcrónico con Al incrementa la liberación de PGE₂.

- 440. Estudio comparativo del efecto de Melatonina, Indometacina y Fenilbutazona en artritis experimental en ratas.** Alejandra Rotelli, Nadir de la Rocha, Lilian Pelzer

Farmacología. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis.

La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica fluctuante, con pronóstico poco alentador relacionada con el sistema inmune. Shuyum y col. (1996) comprobaron que la hormona Melatonina secretada principalmente por la glándula pineal alivia la inflamación de tipo agudo. Esta hormona ha sido propuesta como antiinflamatorio endógeno. Sin embargo, Hansson (1992), observó que exacerbaba la artritis inducida por colágeno. Al existir controversias, el objetivo del trabajo es aportar sobre el comportamiento de la Melatonina en la artritis y comparar su efecto con antiinflamatorios como: Indometacina y Fenilbutazona. **Material y Método:** Lotes de 6 ratas Wistar (ambos sexos y 180 g) fueron inyectados con 0,1 ml de adyuvante de Freund en la base de la cola. Al sexto día recibieron por vía i.p.: Solución salina (lote control); Fenilbutazona 80 mg/kg, Indometacina 6 mg/kg (lotes testigo); Melatonina 4 mg/kg (lote en estudio). A la hora, se inyectó carragenina al 2% en la pata izquierda para generar el edema. Se leyó el volumen de las patas con pletismómetro en la fase aguda (3 y 5 hs) y en la fase crónica (24, 48, 72, 96 hs y 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15 y 16 días). Los valores fueron analizados por Test de Dunnet. **Resultados:** Fase aguda: ningún compuesto mostró significativa acción antiinflamatoria. Fase crónica: Indometacina inhibió entre 36 y 46% en forma permanente; Melatonina entre 30 y 36% y Fenilbutazona no presentó efecto. **Conclusión:** Melatonina se comporta como antiinflamatorio con un perfil similar a Indometacina.

- 441. Actividad GABAérgica en la amígdala de la rata en la noche del proestro.** Carlota Grigorjev, Norma Munaro

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Se evaluó la participación GABAérgica en los núcleos central y medial de amígdala midiendo la actividad de la enzima glutámico

decarboxilasa (GAD) durante el ciclo sexual de ratas mantenidas en el vivero, y en los días de proestro y estro en ratas aisladas expuestas por el lapso de 1 hora al olor de un macho intacto. En todos los experimentos las ratas se sacrificaron a las 11:00, 17:00 y 01:00 horas. La actividad enzimática durante el ciclo sexual mostró ritmo circadiano presentando los valores mayores en la tarde del diestro 2 (328 ± 23) y proestro (352 ± 30) y el valor más bajo en la noche del proestro (206 ± 10) y del estro (183 ± 6). En ratas aisladas del vivero expuestas al olor de un macho intacto, se observó una disminución significativa de la actividad de GAD en la noche del proestro (179 ± 5) comparada con los controles (204 ± 6) y con los valores medidos en ratas expuestas al olor del vivero. En la noche del estro la actividad de GAD fue similar con la de los controles (148 ± 8 y 163 ± 12) y más baja que la medida en los animales del vivero. Tanto en el proestro como en el estro los valores de GAD de la mañana y la tarde fueron más bajos comparados con los del vivero a las 11:00 y 17:00 horas. La disminución de la actividad GABAérgica en la noche del proestro en ratas expuestas a olores complejos (vivero) o específicos (macho intacto) podría relacionarse con la motivación sexual de la hembra en horas de la noche.

442. Efecto de opioides sobre el metabolismo de glucosa en útero de ratas hiponutridas. Liliana Campos, Jorge Linares, Susana Casalino, Adolfo Goldraj

Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Una dieta restringida (50% de la comida habitual del ratario) durante 25 días (DR) deprime la formación de $^{14}\text{CO}_2$ a partir de U^{14}C -glucosa en útero aislado de animales intactos (RI) 6.87 ± 0.41 $n=18$ y 4.99 ± 0.42 $n=15$, $p<0.05$. Por el contrario en animales castrados (RC) ocurre un hecho opuesto 7.97 ± 0.51 , $n=22$ y 10.79 ± 0.69 , $n=18$; $p<0.01$. Para evaluar la posible participación de opioides se adicionó al medio, DAGO 10^{-5}M , o β endorfina que al igual que morfina (10^{-6}M) aumentan significativamente la formación de $^{14}\text{CO}_2$ únicamente en rata RI con DR. Naloxona 10^{-6}M , carece de efecto en los distintos grupos y no modifica la acción de morfina. La adición previa de β FNA revierte el efecto de DAGO pero no de morfina. En otros experimentos, la inyección s.c de morfina $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ aumenta significativamente el metabolismo de glucosa solamente en útero de RI con DR. Naloxona $2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ no modifica este efecto. Este bloqueante en RC produce una disminución significativa del metabolismo de glucosa. Se concluye que morfina in vitro e in vivo es reactiva en ratas RI con dieta restringida, efecto no revertido por naloxona. DAGO y β endorfina tienen actividad semejante. Naloxona in vivo deprime la utilización de glucosa en RC con dieta restringida. Desde que el útero no responde a naloxona, es probable que el efecto observado en RC se deba a opioides endógenos provenientes de otros tejidos.

443. Efecto de la gabapentina sobre la memoria en ratón. Mariano Boccia², Gabriela Acosta¹, Carlos Baratti²

¹ Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA-CONICET) ² Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

La Gabapentina (GBP) es un fármaco antiepiléptico cuyo mecanismo de acción es desconocido. Reportes clínicos sugieren un mejor desempeño en pacientes epilépticos en pruebas de inteligencia, memoria y atención luego de la administración de GBP sola. En el presente trabajo se estudian los efectos de la GBP sobre la Retención de una Respuesta de Evitamiento Inhibitorio (REI) en ratón. La administración post-entrenamiento de GBP ($5\text{-}100\text{ mg/kg}$, ip), facilitó la retención de la REI. Dado que los efectos fueron específicos, tiempo dependiente y también se observaron ante la administración de GBP (10 mg/kg , ip) previo al ensayo de entrenamiento pero no del ensayo de retención, se su-

giere una acción de la droga sobre los mecanismos involucrados en la consolidación/almacenado de la memoria.

444. Búsqueda de Plantas Medicinales con Actividad Anti-Trypanosoma cruzi. Anibal Zaidenberg^{a, b}, José Prieto^c, Rosa Giner^c, Horacio Tournier^{a, b}, Héctor Buschiazzi^a, Guillermo Schinella^{a, b}

^a Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. ^b CIC Pcia. Bs. As. Argentina. ^c Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia. España

Trypanosoma cruzi, protozoo flagelado, es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas. La quimioterapia actual incluye nitrofuranos y nitroimidazoles que no están recomendados para tratamientos crónicos por su limitada efectividad y serios efectos adversos. La búsqueda de compuestos con actividad anti-*T. cruzi* es continua. Diferentes extractos vegetales o compuestos aislados de ellos han sido evaluados para tal actividad aunque su potencial es limitado por diferentes razones. En este estudio se examinó la actividad antitripanosómica de 20 extractos usados en la medicina tradicional china e hispánica. Epimastigotes de *T. cruzi* (clon Bra C15 C2) fueron cultivados en medio F29 a 27°C en presencia de los extractos a una concentración final de $250\text{ }\mu\text{g/ml}$. Alopurinol fue usado como droga de referencia. Luego de 72 h, se contó el número de parásitos (cámara de Neubauer) y se tiñeron con Wrigth-Giemsa. A la concentración usada mostraron una actividad inhibitoria de crecimiento mayor del 50% los extractos metanólicos de *Scutellaria baicalensis* (66%), *Coptis chinensis* (100%), *Haplophyllum hispanicum* (71%) y *Ranunculus sceleratus* (96%). Los extractos activos no mostraron citotoxicidad en ensayos utilizando leucocitos peritoneales de rata (ensayo MTT y actividad de LDH en sobrenadante de cultivo). La concentración inhibitoria 50 de *C. chinensis* ($1,7\text{ }\mu\text{g/ml}$) y *R. sceleratus* ($7,9\text{ }\mu\text{g/ml}$) son aproximadamente de un orden de magnitud menor que las correspondientes a nifurtimox y benznidazol ($\sim 50\text{ }\mu\text{g/ml}$) hecho que abre promisorias expectativas para algunos compuestos presentes en estos extractos.

445. Efecto del acetaminofeno sobre la biosíntesis y degradación del hemo. Guillermo Noriega¹, Jorge Ossola², María Tomaró³, Alcira Battle¹

¹Dpto. de Química Biológica, ²Facultad de Cs Exactas y Naturales y ³Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

El acetaminofeno (paracetamol) es un analgésico ampliamente utilizado y capaz de producir especies activas del oxígeno (EAO). Por este motivo, se estudió el efecto del mismo (500 mg/kg peso, i.p.) sobre la biosíntesis y degradación del hemo, que han sido descriptas como relacionadas con el estrés oxidativo hepático, en ratas hembras Albino Wistar ($150\text{-}200\text{ g}$). Los resultados se evaluaron a través de la medición de las actividades de las enzimas δ -aminolevulínico sintetasa (ALA-S), hemooxigenasa (HO), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx), así como del contenido de GSH y peroxidación lipídica. Se observó una inducción de la HO (62%) 9 hs después del tratamiento, alcanzando un máximo (430%) a las 15 hs. En contraste la actividad de ALA-S disminuyó a las 3 hs (34%), manteniéndose inalterada respecto del control entre las 6 y 9 hs y alcanzando un máximo (300%) a las 15 hs. La inducción de la ALA-S y la HO estuvo precedida por una disminución (36%) del GSH hepático y de las enzimas CAT y GPx y por un aumento del 100% en la peroxidación lipídica. Estos resultados sugieren que el estrés oxidativo sería responsable de la inducción de la HO, la cual a través de su producto, la bilirrubina, actuaría como atrapante de las EAO. Como resultado de la disminución del pool de hemo, se observa un aumento en la actividad de la enzima ALA-S, provocando así una desregulación en la biosíntesis del mismo.

FARMACOLOGIA C

- 446. Acido kaurénico: respuesta proliferativa a eritropoyetina humana recombinante.** Myriam Sosa Sequera*, Julián Juaristi, María Aguirre, Mirta Alvarez, Roxana Carmuega, Margarita Romero, A. Usubillaga**, Nora Brandan*

*Farmacología Experimental. Barquisimeto. Venezuela ** Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes.*

El ácido kaurénico [(-) kaur-16-en-19-oic acid] forma parte de resinas de especies vegetales pertenecientes a familias **Compositae** especialmente. La **Espeletia semiglobulata**, conocida como frailejón en Venezuela, contiene este diterpeno. Investigaciones realizadas con diterpenoides de diferentes especies, demuestran que muchos de ellos son biológicamente activos, por lo que resulta de interés evaluar la acción del kaureno y la recuperación hematológica a lo largo de 20 días. El ácido kaurénico fue suministrado a ratones de la cepa CF-1 (40 mg/kg/día) i.p. durante 5 días consecutivos. Se analizó la respuesta proliferativa en médula ósea (MO) y bazo (Bz) con diferentes concentraciones de eritropoyetina recombinante humana (rhEpo) a los 0, 2, 5, 8, 14 y 20 días post-tratamiento. La proliferación eritroide se evaluó con el ensayo de incorporación de timidina tritiada al ADN. Las células de MO presentaron índices máximos de proliferación a los 8 días (10,4 p<0.001), exhibiendo una relación lineal creciente de la capacidad proliferativa en función de la concentración de la hormona. En Bz se observó estimulación al quinto día post-kaureno (índice de 9,8 p<0.001). A los 20 días se registra en ambos órganos un retorno a las condiciones basales. El incremento en la respuesta proliferativa es coincidente con la elevación del hematocrito al quinto y octavo días post-kaureno. Se concluye que el ácido kaurénico produce estimulación del eritrón murino en las condiciones ensayadas.

- 447. Efecto de la hipoxia hipóxica sobre la modulación y funcionalidad del complejo receptor GABA_A en el SNC en desarrollo.** Diego Rodríguez Gil, Jorge Massa, Alba Mitridate de Novara, Sara Fiszer de Plazas

Instituto de Biología Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

En estudios anteriores hemos demostrado que el tratamiento hipóxico disminuye el número máximo de sitios receptores GABA_A en estadios tempranos del desarrollo. El objetivo del presente trabajo fue analizar la modulación del receptor GABA_A por pentobarbital (PB) y alopregnanolona (DHP) y la funcionalidad del canal de Cl⁻ asociado al receptor, en un modelo de hipoxia prenatal. A tal fin se utilizaron membranas sinápticas aisladas de lóbulos ópticos de embriones de pollo, los cuales fueron sometidos a una hipoxia hipóxica aguda normobárica (O₂ al 8%, por 60 min.) en el día embrionario 12. Los parámetros analizados fueron: unión de [³H]GABA y captación de ³⁶Cl⁻ estimulada por GABA. Los resultados obtenidos muestran que el tratamiento hipóxico aumenta significativamente la estimulación máxima (E_{max}) de la unión de [³H]GABA que producen tanto el PB (E_{max}: Control: 109,7 ± 10,93 %, Hipóxico: 146,5 ± 10,63%; (P<0,05)) como la DHP (E_{max}: Control: 61,84 ± 2,47%, Hipóxico: 89,98 ± 3,67%; (P<0,01)). En los ensayos de captación de ³⁶Cl⁻ no se observaron diferencias significativas en el influjo máximo ni en la EC₅₀ entre ambos tejidos. En conclusión estos resultados indican que si bien el número máximo de sitios receptores GABA_A disminuye en el tejido hipóxico, los mismos son más sensibles a la modulación por barbitúricos y neuroesteroides (PB y DHP) y la actividad del canal asociado a dicho receptor, medida por el influjo de ³⁶Cl⁻, no se altera por el tratamiento.

- 448. Papel del NO y COX-2 en la reabsorción embrionaria en ratón.** Diego Ogando, Mariana Farina, María Ribeiro, Silvana Perez-Martinez, María Sales, Ana Franchi, Martha Gimeno

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos. Hospital Roffo, Buenos Aires.

Introducción: La infección intrauterina ha sido asociada con reabsorción embrionaria en ratón y humanos. El LPS (Lipopolisacáridos) produce reabsorción embrionaria en ratón. Hemos observado anteriormente que LPS es capaz de aumentar la síntesis de prostaglandinas y NO (óxido nítrico) en útero de rata, mediante la inducción de las enzimas iNOS (Oxido Nítrico Sintetasa inducible) y COX-2 (Ciclooxigenasa-2). **Objetivos:** 1) Establecer un modelo de reabsorción embrionaria inducida por LPS en el ratón. 2) Estudiar la síntesis de NO; y la expresión de iNOS y COX-2 en sitios de implantación de este modelo. **Metodos:** Se utilizaron ratones Balb/C. Las hembras fueron superovuladas. El día 7 de preñez se inyectó LPS (10 µg/ratón i.v.), y el día 12 se sacrificaron. Se contaron los sitios viables y reabsorbidos, y se cultivaron 24 hs. En los sobrenadantes se midió la producción de nitritos mediante reactivo de Greiss. En los sitios se midió la presencia de iNOS y COX-2 mediante Western blot. **Resultados:** La inyección de LPS produjo una reabsorción embrionaria de 41.2 ± 8.5%. Los sitios reabsorbidos produjeron mayor cantidad de nitritos que los viables (viables: 0.5 ± 0.1 µM/mg prot vs reabsorbidos 1.0 ± 0.2 µM/mg prot; p<0.05). Se detectó la presencia de iNOS en sitios reabsorbidos y viables, pero sin diferencias entre ambos. En los sitios reabsorbidos se observó más señal para COX-2 respecto a los sitios viables. **Conclusiones:** 1) LPS es capaz de inducir reabsorción embrionaria en ratones superovulados. 2) La reabsorción inducida por LPS está asociada a una mayor producción de NO y una mayor expresión de COX-2.

- 449. Influencia de los receptores dopaminérgicos hipocámpales en las conductas de defensa de la rata.** Sergio Salas, Edgardo Alvarez

Unidad de Farmacología del Comportamiento. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza.

Las neuronas dopaminérgicas hipocámpales regulan la conducta exploratoria de ambientes conflictivos y no conflictivos. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si también participan en la modulación de las conductas desarrolladas por un estrés intenso. Se implantaron animales con cánulas de microinyección en el hipocampo ventral. Tres días después las ratas se microinyectaron con Salina (n=15), y/o Metabisulfito de Sodio (Met, n=12), apomorfina (Apm, n=12) o R(+)-SCH-23390 (antagonista D₁, n=21). Cinco min después, se sometieron a una prueba de natación forzada en un cilindro de agua por 5 min. Los resultados mostraron que Met induce un incremento no específico de la natación forzada en estas condiciones (331 ± 20.8 Cuentas vs 238 ± 26.7 Cuentas, Met vs Sal, p<0.05). Apm, en cualquiera de las dos dosis, no modificó significativamente la natación (302 ± 9.2 Cuentas vs 331 ± 20.8 Cuentas, Apm 1 nmol vs Met), flotación, las estrategias de escape (4.5 ± 1 zambullidas vs 5 ± 0.7 zambullidas, Apm 1 nmol vs Met) o la defecación (2 ± 0.4 bolos vs 2 ± 0.5 bolos, Apm 1 nmol vs Met). Como era de esperar, el antagonista SCH no modificó ninguno de los parámetros medidos. Los datos encontrados permiten concluir que los sistemas dopaminérgicos del hipocampo no intervienen en el control de conductas presentadas en situaciones de estrés intenso.

- 450. Posible participación de metabolitos de cox-2 en las respuestas mediadas por receptores b₁ a cininas en vena umbilical humana.** Andrea Errasti, Federico Daray, Verónica Rey Ares, María Pía Rogines Velo, Pablo Sardi, Santiago Serrano, Rodolfo Rothlin

3° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo fue evaluar en la vena umbilical humana (VUH) el posible efecto de metabolitos de la ciclooxigenasa (COX) en las respuestas mediadas por el estímulo de receptores B₁ a cininas, las cuales se observan luego de un prolongado período de incubación (Sardi y col., *Eur. J. Pharmacol.*

1997, 321:33-38). Se emplearon anillos de VUH en solución de Krebs a 37°C, burbujeados con carbógeno. Luego de 5 h se realizaron curvas concentración-respuesta (CCR) a des-Arg⁹-bradicinina (des-Arg⁹-BK), agonista B₁ selectivo, en ausencia y presencia de los siguientes AINEs: Indometacina (10,30,100 y 300 µM), Ibuprofeno (100 y 300 µM), NS-398 (3,10 y 30 µM), Salicilato de Na (0,1 y 1 µM), Meloxicam (10 µM) y Clonixinato de Lisina (0,1 y 0,3 µM). Todos los AINEs empleados produjeron un desplazamiento a la derecha de las CCR a des-Arg⁹-BK y con las concentraciones más altas se observó una significativa disminución del máximo. Utilizando las concentraciones de AINEs que no modificaron las respuestas máximas se obtuvo un valor de pKb ([AINE]/DR-1) para cada uno de los AINEs empleados. De la correlación entre los pKb obtenidos y las IC₅₀ descriptas en la bibliografía para la COX-1 y COX-2 se obtuvieron los siguientes valores: para COX-1, r = 0,52 y para COX-2, r = 0,90. Estos resultados permiten inferir que las respuestas contráctiles a des-Arg⁹-BK, luego del fenómeno de up-regulation *in vitro* de los receptores B₁, estarían mediadas por metabolitos de la COX, principalmente de la isoenzima 2.

451. Participación del Factor Liberador de Corticotrofina en respuestas de tipo ansiogénico durante la abstinencia a nicotina. Ana Basso, María Rosa Spina¹, Juan Pavia, Shelley Watkins¹ y George Koob¹

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, ¹ Scripps Research Institute, Department of Neuropharmacology, La Jolla, CA. USA-

La nicotina es la principal sustancia responsable de las propiedades adictivas del tabaco. El síndrome de abstinencia en humanos está caracterizado por irritabilidad y ansiedad entre otros, y contribuyen a la alta reincidencia observada luego de discontinuar el uso del tabaco. El factor liberador de corticotrofina (CRF) es un neuropéptido importante en respuestas de estrés y en la patofisiología de la ansiedad y depresión. Así, es posible postular la participación del CRF en respuestas de estrés/ ansiedad asociadas con la abstinencia a nicotina. El objetivo de este trabajo fue estudiar la participación del CRF endógeno en: a) respuestas de tipo ansiogénico asociadas con la abstinencia a nicotina, usando el paradigma de entierro defensivo y b) la expresión de signos somáticos de abstinencia. Ratas macho adultas Wistar se hicieron dependientes a nicotina a través de la infusión continua de tartrato de nicotina mediante minibombas osmóticas subcutáneas durante 7 días. Los animales fueron evaluados 24 h después de la remoción de las minibombas. Ratas abstinentes a nicotina mostraron una respuesta ansiogénica en la prueba de entierro defensivo respecto a los controles. Este efecto fue atenuado por la administración previa del antagonista al CRF: D-Phe CRF₁₂₋₄₁, administrado intracerebroventricularmente 5 min antes del test conductual (0, 1.0 y 5.0 µg/ 5 µl); siendo la dosis de 5.0 µg/ 5 µl la que tuvo un efecto significativo. Se observó también una tendencia en la disminución de signos somáticos de abstinencia con la administración del antagonista del CRF. Estos datos sugieren que el CRF participaría en el desarrollo de respuestas de ansiedad y/o estrés durante la abstinencia a nicotina, y podría ser relevante para el desarrollo de nuevas drogas orientadas al tratamiento de la droga-dependencia.

452. Caracterización de los receptores serotoninérgicos involucrados en la respuesta vasoconstrictora a serotonina en vena umbilical humana. María Pía Rogines Velo, Facundo Pelorosso, Manuel Torres, Camila Zold, Rodolfo Rothlin.

3° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Uno de los objetivos de nuestro grupo de trabajo es la caracterización farmacológica de los receptores de mayor relevancia fisiológica y/o fisiopatológica en la vena umbilical humana (VUH).

En este sentido, se han caracterizado los receptores a cininas (Sardi y col., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 321:33-38) y los adrenoceptores (Errasti y col., *Br. J. Pharmacol.* 1999, 126:437-442). El objetivo de este trabajo fue caracterizar los receptores serotoninérgicos involucrados en la respuesta vasoconstrictora a serotonina (5-HT) en la VUH. Se obtuvieron anillos de este tejido que se incubaron en solución de Krebs a 37 °C, burbujeados con carbógeno. Luego de 150 min de estabilización se realizaron curvas concentración respuesta (CCR) a 5-HT. La pCE₅₀ para 5-HT fue 8,46 ± 0,03 y la respuesta máxima de 14,60 ± 0,20 g (n=34). El antagonista 5-HT_{2A}, ketanserina (100nM, n=8; 10nM, n=9; 1nM, n=7), desplazó la CCR a 5-HT sin modificar la respuesta máxima (pA₂=9,76 ± 0,20; n=24). El antagonista 5-HT_{2B}, SB 206553 (10 µM, n=7; 1µM, n=10; 0,1µM, n=9) bloqueó en forma competitiva las respuestas a 5-HT (pA₂=7,18 ± 0,261; n=26). Por otro lado, el antagonista 5-HT_{2C}, mesulergina (0,1µM, n=12; 1µM, n=13; 10µM, n=13), antagonizó en forma no competitiva la CCR a 5-HT. Con mesulergina 0,1mM se obtuvo un pK_b=7,38 ± 0,19. Los valores de pA₂ y pK_b obtenidos sugieren que los receptores 5-HT_{2A} son los más relevantes en la respuesta vasoconstrictora a 5-HT en la VUH.

453. Up-regulation de receptores B₁ a cininas en vena umbilical humana: participación del factor nuclear- κ B (NF- κ B). Pablo Sardi, Virginia Pujol Lereis, Andrea Errasti, Verónica Rey Ares, Jimena Bugna, Rodolfo Rothlin

3° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Recientemente, hemos descripto la posible participación del NF- κ B en el fenómeno de up-regulation de los receptores B₁ a cininas en la vena umbilical humana (VUH, Sardi y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290: 1019-25). El objetivo de este trabajo fue evaluar exhaustivamente si el mencionado factor está involucrado en este proceso de sensibilización que se desarrolla con prolongados tiempos de incubación. Se emplearon anillos de vena en solución de Krebs a 37 °C, burbujeados con carbógeno. Luego de 5 horas de incubación, en ausencia o presencia de diferentes inhibidores, se realizaron curvas concentración respuesta al agonista B₁ selectivo, des-Arg⁹-bradicinina (des-Arg⁹-BK). El pirridolidin-ditio-carbamato (1 mM), antioxidante e inhibidor de la activación del NF- κ B, disminuyó la respuesta máxima al agonista B₁ (control: 13,5 ± 1,7g; tratado: 7,3 ± 3,2g; n=5; p<0,05). Asimismo, MG-132 (1 µM), inhibidor de la actividad proteosómica, produjo una significativa disminución de la respuesta máxima a des-Arg⁹-BK (control: 14,6 ± 2,0g; tratado: 8,5 ± 2,7g; n=7; p<0,05). El Bay 11-7082 (10 µM), inhibidor de la I- κ B kinasa, disminuyó la respuesta a des-Arg⁹-BK (control: 17,7 ± 1,4g; tratado: 11,7 ± 1,5g; n=7; p<0,05). El inhibidor de la vía del NF- κ B, dexametasona (1 µM), antagonizó la respuesta al agonista B₁ sin modificar el máximo (pCE₅₀ control: 7,41 ± 0,09; tratado: 7,01 ± 0,08; n=9; p<0,05). Los resultados obtenidos permiten postular la participación del NF- κ B en el fenómeno de sensibilización B₁ a cininas en la VUH.

454. Influencia de diferentes agentes antidepressivos sobre la activación del sistema dopaminérgico central inducida por estrés. Gabriel Cuadra, Alejandra Zurita, Gabriela Gioino, Víctor Molina

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

La exposición a eventos aversivos induce una activación principalmente del sistema dopaminérgico mesocortical. Estas vías dopaminérgicas participan críticamente en los procesos de sensibilización, a través del cual se magnifica la respuesta de dichos sistemas a la presentación de estímulos reforzadores o aversivos. Es ampliamente conocido que los animales expuestos a un régimen de estrés crónico variable (CVS) presentan alteraciones comportamentales, las que han sido sugeridas de mimetizar síntomas críticos de la depresión clínica. La mayoría de dichas alte-

raciones son selectivamente revertidas por el tratamiento crónico con agentes antidepresivos. En este trabajo estudiamos la influencia de un régimen de CVS, modelo de depresión, sobre la liberación de dopamina de corteza prefrontal, mediante microdiálisis, frente a una exposición subsecuente a una situación estresante inescapable novel y la potencial reversión de posibles cambios en dichas variables por administración repetida y aguda de diferentes antidepresivos. Estos resultados (expresados en % de incremento sobre la liberación basal) sugieren que la exposición previa al esquema de CVS produce una sensibilización de la liberación de dopamina del sistema dopaminérgico cortical (190%), en respuesta al estímulo novel. Dicha sensibilización solo se ve atenuada por el tratamiento prolongado (10 mg/Kg/día x 4, i.p.) pero no agudo, con las tres drogas antidepresivas utilizadas: Desipramina (147%), Fluoxetina (130%) y Fenelzina (138%). Dicha reversión podría estar implicada en la normalización de las alteraciones comportamentales inducidas por estresores inescapables.

445. Efecto de drogas productoras de radicales libres sobre la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) de *Crithidia fasciculata*. Silvia Fernández Villamil, Dolores Podestá, Andres Stoppani Andrés

Centro de Investigaciones Bioenergéticas-CONICET. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

La PARP es una enzima nuclear que interviene en la reparación del DNA y en la replicación y diferenciación celular. Es conocido que en tripanosomátidos, las *o*-naftoquinonas a diferencia de las *p*-naftoquinonas, inducen un ciclo redox generando O_2^- y H_2O_2 . Estos últimos en presencia de Fe (II), producen radical anión OH^- (Sistema Fenton). El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar el efecto de drogas productoras de radicales libres sobre la PARP en estos organismos. La enzima fue purificada de *Crithidia fasciculata* por precipitación con sulfato de amonio (30-70%) y sucesivas cromatografías en DNA-celulosa, Blue-Sepharosa e Hidroxilapatita. Preincubación de la PARP con las *o*-naftoquinonas *b*-lapachona o su análogo sintético CG 8-935 (20 μ M), produjo 60% de disminución de la actividad enzimática. La *a*-lapachona, una *p*-naftoquinona, sólo produjo 12% de inhibición, a la misma concentración. Ensayos realizados con Sistema Fenton mostraron que el H_2O_2 (3 μ M) inhibió la PARP 25%, el Fe (II) (0.1 μ M) la inhibió 34%, mientras que en presencia de ambos la inhibición fue del 95%. El agregado de DTT (1.5 μ M), Cys o GSH (0.5 μ M) previno parcialmente el efecto de la *b*-lapachona o del Sistema Fenton. Estos resultados sugieren que la PARP podría ser un potencial blanco para drogas generadoras de radicales libres, incluyendo las *o*-naftoquinonas, especialmente en células en activa proliferación donde la PARP interviene activamente.

446. Impacto de la exposición temprana de parathión sobre el establecimiento de la línea germinal y la calidad espermática murina. Cristian Sobarzo¹, Eduardo Bustos-Obrigón²

¹ *Facultad de Ciencias, Universidad Católica de Temuco.*

² *Facultad de Medicina, Programa de Morfología, Universidad de Chile.*

Los pesticidas organofosforados son tóxicos para la función re-productiva. Poco se han estudiado los efectos del parathion (PT) en la maduración sexual, la instalación de la línea germinal y parámetros cuanti-cualitativos del espermatozoide. Con el fin de evaluar el daño germinal espermático durante la pubertad, ratones machos de 7 días de edad se inyectaron i.p. con una dosis única de PT puro (1/3 LD₅₀, 20 mg/Kg). A los 8, 16, 28 y 50 días post-inyección (d.p.i) se realizó histología testicular (y análisis com-putacional OSIRIS) y estudios de morfología (Microscopía óptica) y estabilidad cromatínica (M. de fluorescencia) de los espermatozoides del cauda del epididímo. A los 8 y 16 d.p.i. las espermatozonias B e In y los espermatoцитos tempranos resultaron reducidos en los animales tratados respecto de los controles

($p < 0.01$). A los 28 d.p.i. la disminución fue desde los zigotos ($p < 0.05$), y decreció la concentración espermática caudal (21.6 ± 2.8 vs. 12.4 ± 1.9 , $n:5$, $p < 0.05$). A los 50 d.p.i. se redujeron las espermátidas redondas ($p < 0.05$) y aumentó la teratozoospermia (12.2 ± 0.15 vs 46.5 ± 3.0 , $p < 0.01$), junto con la inestabilidad de la cromatina (8.7 vs 12.1 , $p < 0.001$) en los machos tratados respecto de los controles. En conclusión, la exposición a PT en período prepupal es tóxica para el establecimiento de la espermatogénesis ya a los 8 d.p.i (efecto a corto plazo y reversible), y resultó deletérea para la calidad morfológica y la estabilidad cromatínica del espermatozoide del ratón adulto, a los 50 d.p.i (efecto residual de largo plazo).

447. Daño embriogénico preimplantacional murino producido por la exposición al peróxido de hidrógeno. Elisa Cebral, Isabel Carrasco, David Vantman, Rosita Smith

Instituto de Investigaciones Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, Buenos Aires.

La producción elevada de especies reactivas del oxígeno ejerce efectos deletéreos sobre la función gamética y el desarrollo embrionario temprano, donde se vio disminución del clivaje, asincronía en la división celular, morfogénesis alterada e inicio de apoptosis. Con el fin de evaluar el grado de susceptibilidad del embrión preimplantativo al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el tipo de alteraciones desencadenadas y los mecanismos de acción citotóxicos, embriones de 2-células de ratón se expusieron a diferentes concentraciones de H_2O_2 (5 a 50 μ M) por 30 y 60 min. Luego de adicionar catalasa (1800 UI/ml) y lavar, los embriones se cultivaron por 72 hs. El porcentaje de desarrollo y diferenciación embrionario al estadio de blastocisto (inicial, expandido y hatched) fue similar entre el control y los tratados con 5 μ M H_2O_2 , para 30 y 60 min de exposición. Mientras la exposición de 25 y 50 μ M H_2O_2 indujo detención total del desarrollo al estadio de 2 células respecto del control ($p < 0.001$) para 30 y 60 min, 10 μ M H_2O_2 fue menos deletéreo (31 vs 96.4%, $p < 0.001$), desarrollándose pocos blastocistos expandidos morfológicamente anormales ($p < 0.05$). Sin embargo, el número de células por embrión (72 hs) fue similar entre el control y los embriones expuestos a 5 y 10 μ M H_2O_2 . Concluimos que la exposición de embriones de 2-células a H_2O_2 interfiere con la diferenciación embrionaria, efecto «todo o nada» dependiente de la concentración y el tiempo de exposición, ya que se bloquea la división celular y se daña la célula a nivel de la membrana, y posiblemente citoesqueleto y/o material genético.

448. Efecto inhibitor del óxido nítrico (NO) sobre la síntesis de prostaglandinas (PGs) en el oviducto de la rata. Silvina Perez Martinez, Mariana Farina, Diego Ogando, María Laura Ribeiro, Ana M. Franchi

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos. CONICET, Buenos Aires.

Se quiso estudiar el efecto del NO en la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (AA) en el oviducto de la rata. Se procedió a establecer la producción basal de eicosanoides en nuestro sistema, utilizando la técnica de conversión del ($[^{14}C]$ -AA) en los distintos productos radioactivos de la ciclooxigenasa. Así, los oviductos incubados durante 1 h en presencia del sustrato radioactivo de la ciclooxigenasa fueron capaces de convertir $3.3 \pm 0.3\%$ de ($[^{14}C]$ -AA) en 6-ceto-PG F1 α , $10.7 \pm 1.0\%$ en PGF $_2\alpha$, 13.5 ± 1.2 en PGE $_2$, y $6.3 \pm 0.5\%$ en TXB $_2$. Luego, los órganos fueron incubados en presencia de diferentes concentraciones de dos dadores de NO. Los resultados indican, que en presencia de SIN-1 se produce una disminución significativa (50%) de la síntesis de todas las PGs y del tromboxano en forma dosis dependiente respecto al control. Este efecto inhibitorio producido por el NO exógeno fue revertido con 20 mg/ml de hemoglobina (secuestrador del NO). La síntesis de los metabolitos de la ciclooxigenasa disminuyó significativamente con Spermine NONOate (65%), corroborando las evidencias obtenidas con SIN-1, es decir, el NO

exógeno produce una inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa. La incubación con dos inhibidores de la NO sintasa no tuvo efecto. Estos resultados demuestran no sólo que el oviducto de la rata sintetiza PGs y TXs sino también que la síntesis es regulada negativamente por el NO exógeno.

459. Estudio farmacológico comparativo entre un extracto acuoso de *Larrea divaricata* Cav. y ácido nor-dihidroguayarático. Claudia Anesini, Enri Borda.

Cátedra de Farmacología Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires y Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CONICET. Buenos Aires.

Hemos reportado que un extracto acuoso (EA) obtenido a partir de las hojas de *Larrea divaricata* Cav. presenta actividad antiproliferativa sobre un cultivo de células de linfoma murino BW 5147 y sobre un carcinoma mamario químicamente inducido con N-nitrosometilurea. Nosotros determinamos por TLC y HPLC la presencia de ácido nor-dihidroguayarático ((NDGA) ($0,09 \pm 0,026$ g% del peso seco de planta)) en el EA. El NDGA presenta actividad inmunomoduladora y antitumoral a concentraciones que no inhiben a la lipoxigenasa. En este trabajo se analizó la participación del NDGA en las respuestas farmacológicas del EA comparándolas con las de NDGA patrón. Se determinaron los efectos de EA ($0,5$ - $1000 \mu\text{g/ml}$) y de NDGA patrón (10^{-7} - 10^{-4} M) sobre: a) proliferación de las células BW 5147 independientes de lipoxigenasa, determinándose la concentración inhibitoria media (CI_{50}): CI_{50} del EA: $50 \mu\text{g/ml}$ ($5,5 \times 10^{-7}$ M de NDGA); CI_{50} NDGA patrón: 5×10^{-5} M b) niveles de AMP intracelular (BW5147) (Picomoles/ 10^7 células): basal: $1,0 \pm 0,6$; NDGA 10^{-5} M: $1,0 \pm 0,7$; NDGA 5×10^{-5} M: $1,2 \pm 0,4$; EA $50 \mu\text{g/ml}$: $6,9 \pm 0,5$. Podemos concluir que el EA presenta un compuesto independiente del NDGA que "per se" posee actividad antiproliferativa asociada al incremento de AMPc. Mientras que el NDGA presentaría acción antiproliferativa asociada a otro mecanismo de acción. La presencia de NDGA en el EA exacerbaría la acción antimitogénica del otro compuesto.

460. Alteraciones en el contenido, liberación y transporte de PGE en el embrión de rata diabética. Debora Sinner, Alicia Jawerbaum, Elida Gonzalez, Carolina Pustovrh, Alicia Faletti, Martha Gimeno

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CONICET, Buenos Aires.

Las malformaciones del embrión de rata diabética (ED) se relacionan con un menor contenido de PGE embrionario durante la organogénesis. Se determina a) si el suero de rata diabética (Su-D) modifica el contenido de PGE del embrión sano (ES) en cultivo (24 hs, explante día 10 de gesta), b) la relación entre contenido y liberación de PGE en ES y ED (día 11 de gesta, ratas D por estreptozotocina 60 mg/kg), y c) la captación y liberación de ^3H -PGE por ES y ED. ES cultivado con Su-D presenta malformaciones y menor contenido de PGE (dosada por RIA, en pmol/ μg proteína; Su-S: $2,4 \pm 0,4$, Su-D: $1,2 \pm 0,1$, $p < 0,02$). El incremento de anomalías en ED (día 11 de gesta) se acompaña de menor contenido de PGE luego de 1 h de incubación, medio krebs (ES: $2,6 \pm 0,2$, ED: $1,4 \pm 0,1$ $p < 0,001$), pero de una mayor liberación de PGE al medio (ES: 24 ± 1 , ED: 60 ± 5 , $p < 0,001$). Al incubar ED con ^3H -PGE se observa mayor incorporación a tiempos cortos (5 min: ES: 31 ± 4 ED: 49 ± 3 ; 10 min: ES: 45 ± 6 ED: 69 ± 3 , $p < 0,01$, % incorporado) y no hay diferencias a tiempos mayores (20-100 min). Luego de 60 min de incorporar ^3H -PGE, su liberación al medio es más rápida en ED que en ES (10 min: ES: 45 ± 5 ED: 65 ± 3 ; 30 min: ES: 65 ± 4 ED: 82 ± 4 , $p < 0,02$, % liberado). Estos resultados corroboran la relación malformaciones/menor contenido de PGE embrionario, sugiriendo que ED es capaz de sintetizar PGE y el defecto sería de transporte y liberación de dicha prostaglandina.

FARMACOLOGIA D

461. Efecto de prostaglandinas y óxido nítrico en el daño pancreático por estreptozotocina. Jorge Vela, Alicia Jawerbaum, Debora Sinner, Carolina Pustovrh, Martha Gimeno, Elida González

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CONICET, Buenos Aires.

Se intentan establecer los mecanismos e interrelaciones existentes entre PGs y NO durante la destrucción pancreática por estreptozotocina (STZ). Tejido pancreático de ratas inyectadas con STZ fue incubado con los agonistas y bloqueantes indicados en cada caso durante 60 min en baño metabólico. Se determinaron niveles de nitritos/nitratos (en mmol/mg proteínas), actividad de NO sin-tasa (NOS) (pmoles de NO/min.100 mg) y porcentaje de radioconversión de ácido araquidónico (AA) (%cpm/400 mg). Los niveles basales de nitritos en D ($9,22 \pm 0,87$) fueron mayores ($p < 0,001$) que en los animales control (C) ($2,93 \pm 0,20$). Este aumento fue abolido mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) por el agregado de indometacina ($6,21 \pm 0,43$, $p < 0,05$), y el agregado de PGE₂ los incrementó ($12,31 \pm 0,92$, $p < 0,05$). Ambos compuestos fueron incapaces de alterar los niveles de nitritos en los tejidos sanos. Igual efecto se observó al medir la actividad de NOS. El agregado de L-NMMA (inhibidor de la enzima NOS) disminuyó la conversión de AA a PGF₂ α , PGE₂ y TXB₂ ($p < 0,01$) en D. El agregado de Spermin-NONOate (dador de NO) aumentó los niveles de las PGs mencionadas ($p < 0,05$) en estos tejidos. En conclusión inferimos que: 1) Las PGs incrementan la producción de NO por parte de tejido pancreático de ratas D. 2) El NO aumenta la producción de PGs en estos tejidos. La doble modulación positiva podría contribuir a la perpetuación del daño sobre las células β -pancreáticas y a su destrucción.

462. Efecto de la eritropoyetina en la cardiomiopatía diabética aguda. Miriam Wald, Enri Borda, Leonor Sterin-Borda.

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos - CONICET y Cátedra de Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

La población diabética es particularmente susceptible a presentar cardiomiopatías (cmp) que llevan con el tiempo a la insuficiencia cardíaca. Entre las drogas utilizadas en su terapéutica está la ouabaina (Ou). Hemos descrito efectos mitogénicos e inotrópicos positivos (IP) de eritropoyetina humana recombinante (EpoHr) sobre el miocardio, especialmente relacionado con su capacidad para revertir la insuficiencia cardíaca asociada a la insuficiencia renal crónica. Este efecto fue mediado por la capacidad de la hormona de modular la actividad de Na⁺-K⁺-ATPasa cardíaca. Nuestro objetivo es estudiar un posible efecto IP de la EpoHr sobre la funcionalidad cardíaca utilizando un modelo de cmp no relacionado con la falta de Epo, como es la diabetes (D). Se comprobó en aurículas aisladas de ratas diabéticas agudas (3 días, 80 mg/kg de estreptozotocina) tratadas con EpoHr (300 U/kg durante 2 días 1 dosis diaria) (DE) un incremento en la tensión basal y en el rango terapéutico de la Ou. Este efecto se encuentra asociado con un aumento en la velocidad máxima de la enzima Na⁺-K⁺-ATPasa (normal (N): $2,85 \pm 0,19$, D: $1,81 \pm 0,15$, DE: $2,53 \pm 0,21 \mu\text{mol/mg prot/h}$) y de los sitios de unión de alta afinidad para la Ou (N: 449 ± 53 , D: 265 ± 32 , DE: $487 \pm 61 \text{ fmol/mg prot}$). Todos estos parámetros se encuentran disminuidos en el corazón diabético. Así describimos un efecto no hematopoyético de la EpoHr sobre la actividad del corazón diabético. Puntualizamos un nuevo rol fisiológico y terapéutico de la hormona.

463. La hiponutrición perinatal facilita el fenómeno de sensibilización por administración prolongada de cocaína.

Analia Valdomeiro, Nora Isoardi, Otto Orsingher, Gabriel Cuadra

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

La hiponutrición temprana produce alteraciones en distintos sistemas neuronales, que provocan cambios en la reactividad a fármacos, tanto a nivel central como periférico. Con el propósito de correlacionar las alteraciones inducidas por la malnutrición temprana y la reactividad a "drogas de abuso", se estudió el desarrollo del fenómeno de sensibilización a cocaína luego de administración repetida en ratas controles e hiponutridas (sometidas a un esquema de privación desde la 3er. semana de gestación hasta los 40 días de edad, seguido de un período de recuperación nutricional). Con este fin se midieron distintos parámetros conductuales en un "open-field" (actividad motora, "grooming", "rearing", bolos fecales). Los resultados obtenidos muestran que la administración diaria de 5 ó 10 mg/kg, i.p. de cocaína produjo en animales privados una progresiva sensibilización a los parámetros comportamentales evaluados, mientras que dicho fenómeno se observó en controles con dosis no menores de 20 mg/kg. Estos datos intentan establecer si las alteraciones neuronales atribuidas a la hiponutrición temprana pueden modificar la reactividad y la conducta apetitiva para drogas consideradas "de abuso", cuando no son utilizadas en esquemas terapéuticos adecuados, como así también, el desarrollo de tolerancia y dependencia a estas drogas.

464. Efecto del estrés en el control histaminérgico hipocampal de la conducta exploratoria de la rata. Pablo Abbona, Edgardo Alvarez

Unidad de Farmacología del Comportamiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Se sabe que el estrés en diversas situaciones afecta la expresión de las conductas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si la regulación histaminérgica hipocampal en la exploración se modifica o no por el estrés. Se trabajó con ratas, implantadas en el hipocampo ventral con cánulas de microinyección. El día del experimento, los animales se inmovilizaron por 5 min. Posteriormente, se microinyectaron con salina (Sal, n=13) o con 9 nmol de histamina (HA, n=15). Un grupo de ratas sin estrés (n=12), se usó como control absoluto. Cinco min después todos los grupos se sometieron a la exploración de un Laberinto en Cruz Elevado Asimétrico, determinándose además la temperatura superficial de la oreja con un lector Laser Digital. El estrés agudo, combinado con el implante no modificó la exploración o la emocionalidad, pero provocó una hipotermia (24.97 ± 0.44 °C vs 26.5 ± 0.18 °C, Sal vs Intactos, brazo "AA", $p < 0.01$). El estrés combinado con HA, disminuyó significativamente la exploración del brazo menos "atemorizante" (21.2 ± 7.32 s vs 74.58 ± 8.58 s, HA vs Sal, $p < 0.01$), sin alterar la emocionalidad e incrementando la hipotermia (22.83 ± 0.3 °C vs 24.97 ± 0.44 °C, HA vs Sal, $p < 0.05$). Los resultados encontrados sugieren que el estrés agudo sensibiliza la regulación hipocampal histaminérgica en las conductas inducidas por ambientes conflictivos.

465. Comparative bioavailability study comparing two or three times daily administration of amoxicillin. Federico Lerner^{1,2}, Gilberto De Nucci¹

¹ Cartesius Analytical Unit, Sao Paulo University, Brazil. ² EDYABE CRO, Buenos Aires.

Objective: To compare the pharmacokinetics profile of two different treatment regimen of amoxicillin, the standard *T.I.D.* (125 or 250 mg, three times daily) against the new amoxicillin *B.I.D.* (250 or 400 mg, two times daily) in forty-eight human volunteers of both sexes and to develop a new quantification method for amoxicillin. **Methods:** The study was sorted in two identical protocols; both using open, randomised, two-period crossover design with two-week washout interval. Plasma samples were obtained up to 24 h after the first drug administration and the amoxicillin plasma concentrations were analysed LC-MS-MS. The pharmacokinetic parameters obtained for both amoxicillin regimens

included $AUC_{(0-24h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $C_{max}/Dose$, T_{max} , K_e , $T_{1/2}$ and the time above the minimum inhibitory concentration₅₀ ($T > MIC_{90}$). **Results:** Within- and between-assay imprecision was less than - 3.13% and 9.54%, respectively. Mass-chromatogram run was less than 2 min. 90%CI for AUC geometric mean ratio were 102%-112% and 100%-115%, respectively. **Conclusion:** We developed and validated a new quantification method for amoxicillin in human plasma and also can be concluded that the new regimen with 250 or 400 mg *B.I.D.* can substituted the standard therapy with 125 or 250 mg *T.I.D.*

466. Enantioselectividad en la unión de albendazole sulfóxido a proteínas citosólicas de diferentes parásitos helmintos. Hugo Solana, Julio Rodríguez, Carlos Lanusse

Laboratorios de Biología y Farmacología. Facultad de Ciencias. Veterinarias. Universidad Nacional del Centro. Tandil

Albendazole sulfóxido (ABZSO) es el metabolito activo del fármaco antihelmíntico albendazole, el cual es muy utilizado en medicina humana y veterinaria. Su efecto farmacológico depende de su sostenida presencia en contacto con su receptor intracelular, la b tubulina de los helmintos. ABZSO se encuentra en plasma y tejidos de animales tratados bajo la forma de dos enantiómeros: (+)ABZSO y (-)ABZSO. Se desconoce si su efecto es producido por ambos enantiómeros, ó si uno tiene mayor actividad farmacológica que el otro. Esto hace necesario conocer el comportamiento enantiomérico, dado que cualquier aporte metabólico en el interior del parásito tendrá implicancias relevantes en el efecto farmacológico. Se evaluó la capacidad de unión de ABZSO a proteínas citosólicas de tres tipos de parásitos: cestode (*Tenia spp*), nematode (*Ascaris suum*) y trematode (*Fasciola hepatica*), examinando las características enantioméricas de la molécula unida por utilización de una columna de gel filtración. Las muestras fueron analizadas por HPLC con columnas C_{18} y fase quiral (AGP). ABZSO se une a las proteínas de los tres helmintos en diferente magnitud (*Tenia*: 4,2 ng/mg prot., *Ascaris*: 2,5 ng/mg prot. y *Fasciola* 1,1 ng/mg prot.). Dicha unión arroja marcadas diferencias en el comportamiento enantiomérico, siendo la relación porcentual (-)ABZSO / (+)ABZSO: (43/57)*Ascaris*, (36/64) *Tenia* y (91/9)*Fasciola*. Esta enantioselectividad en la unión a proteínas citosólicas puede ser un primer paso hacia la comprensión de la actividad farmacológica de estas formas enantioméricas, lo cual es relevante para optimizar el uso de estos fármacos en medicina humana y veterinaria.

467. Clarithromycin Bioequivalence Study. Quantification by Tandem Mass Spectrometry. Federico Lerner^{1,2}, Gilberto De Nucci¹

¹ Cartesius Analytical Unit, Sao Paulo University, Brazil. ² Edyabe CRO, Buenos Aires.

Objective: To assess the bioequivalence of two tablet formulations of clarithromycin in human volunteers and to develop an LC-MS-MS quantification method. **Methods:** 500 mg oral dose of each formulation was administered in 24 healthy volunteers. The study was open, randomised, 2 period crossover design with a seven-day washout. Plasma concentrations of clarithromycin and 14 OH-clarithromycin were quantified by LC-MS-MS using MRM method. 14 OH-clarithromycin was determined semiquantitatively. Precision was evaluated using calibration curves and quality control samples. The PK parameters calculated included: $AUC_{(0-48h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{(0-48h)}$, T_{max} , $T_{1/2}$ and K_e . **Results:** clarithromycin plasma standard curves were linear in the range of 0.05 $\mu g \cdot ml^{-1}$ to 10 $\mu g \cdot ml^{-1}$. LOQ was 5 ng/ml. Within- and between-run plasma quality control CV were 5.8% and 15.7%, respectively. Inaccuracy within- and between-runs were 14% and 17%, respectively. 90% CI for clarithromycin geometric mean $AUC_{(0-48h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ and C_{max} ratios (test/reference) were: 88.7%-103.1%, 89.4%-103.7% and 85.4%-99.6%, respectively and for 14OH-clarithromycin were 80.3%-108.6%, 80.1%-110.1% and 85.4%-112.6%, respectively. **Conclusion:** The method described for the quantification of clarithromycin and its main metabolite is accurate

and sensitive. Both formulations were considered bioequivalent based on the rate and extent of absorption.

468. Participación del hipocampo y el locus coeruleus en la dependencia a benzodiazepinas. bases neurobiológicas. Mariela Pérez, Fernando Nasif, Oscar Ramírez

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

La administración crónica de benzodiazepinas (BZD) induce el desarrollo de dependencia, evidenciado por la aparición del síndrome de abstinencia una vez suspendido el tratamiento. En el presente trabajo se estudió la participación de la plasticidad sináptica hipocámpal en la abstinencia a BZD en ratas tratadas durante 18 días (i.p. 5 mg/kg) con Diazepam (DZ). Veinticuatro horas después de la última administración, los animales fueron sacrificados, se diseccionó el hipocampo y se determinó el umbral para generar LTP. Este fue significativamente menor en los animales dependientes (33.33 ± 3.65 Hz) en comparación con sus controles (64.00 ± 10.95 ; $p < 0.05$ Hz) y con los animales que recibieron BZD y no desarrollaron dependencia. Este cambio en la plasticidad sináptica concuerda con nuestra hipótesis, que sostiene que este fenómeno estaría mediado, al menos en parte, por un proceso de aprendizaje de tipo asociativo. Por otra parte, se conoce que el Locus Coeruleus (LC), principal núcleo noradrenérgico central, se encuentra activado en la abstinencia a ciertas drogas psicoactivas; además, la noradrenalina puede facilitar la plasticidad sináptica en el hipocampo y neocórtex, efecto atribuido a los receptores β -adrenérgicos. Teniendo en cuenta este precedente, se analizó la participación del sistema noradrenérgico central en el desarrollo de la dependencia a BZD. Así, se observó un aumento significativo en la actividad de las neuronas del LC, evaluado por el incremento en la velocidad de disparo (3.13 ± 0.35 disparos/s) y en el número de células espontáneamente activas (6.67 ± 0.7), en los animales dependientes a DZ con respecto a sus controles (1.67 ± 0.16 disparos/s; $p < 0.001$) y (4.45 ± 0.15 ; $p < 0.01$) respectivamente. Estos resultados muestran un paralelismo entre los antecedentes existentes sobre la participación del LC en la abstinencia a otras drogas psicoactivas y nuestra hipótesis. Experimentos posteriores nos ayudarán a establecer la correlación entre la activación del LC, la abstinencia a BZD y la plasticidad sináptica en el hipocampo.

469. Estrés crónico en ratas gestantes. Gabriela Rodríguez Alonso, Nancy Rodríguez, Héctor Gauna

Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba.

Estímulos estresantes, prolongados o inescapables, producen activación del eje hipotálamo - hipofisis - adrenal (H-H-A), aunque esta respuesta depende del estímulo estresante y de la duración de éste. Es muy importante el rol que juega el eje H-H-A en hacer frente a situaciones estresantes. Nuestro objetivo fue evaluar la influencia del estrés en distintas etapas de la gestación, mediante determinaciones de corticosterona (COR) en un perfil seriado. Se realizó estrés por inmovilización (IMO) en ratas, 30 min. día por medio. Las determinaciones fueron a los 6 días (6d), 13 días (13d) y 20 días (20d) de preñez, además en cada tiempo se muestreó antes, 30 min. y 24 hs después de realizado el estrés. Los valores en mg/dl de COR mostraron diferencias significativas entre control (C) y estrés (E) en todos los tiempos: a los 30 min. 6d- (C: $1,85 \pm 0,30$; E: $56,62 \pm 0,65$), 13d- (C: $1,55 \pm 0,33$; E: $52,87 \pm 0,71$), 20d- (C: $4,17 \pm 0,049$; E: $43,00 \pm 0,65$) y a las 24 hs después del estrés 6d- ($20,00 \pm 0,65$), 13d- ($12,87 \pm 0,72$), 20d- ($7,32 \pm 0,40$). La IMO incrementó los valores de COR durante la preñez. En el período de recuperación los valores de la COR disminuyen paulatinamente, sin alcanzar los valores basales a las 24 hs de la presentación del estímulo. Se observa que a los 20 días de preñez la respuesta de la COR en ratas IMO es significativamente menor que a los 6 días, notándose una rápida recuperación. En la última etapa de la gestación habría una posible influencia de las hormonas maternas que aumentan los niveles basales de COR.

470. El sildenafil, viagra®, facilita la memoria en ratones. Mariano Boccia, Carlos Baratti

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

La enzima guanilil ciclasa soluble (sGC) es activada por el óxido nítrico (NO) incrementándose así los niveles intracelulares del segundo mensajero, cGMP. Dichos niveles retornan a sus valores basales por acción de fosfodiesterasas, entre ellas la de tipo V (PDE V) que es inhibida por el Sildenafil (S). Tanto la disminución de la producción de NO, como de cGMP, reduce la formación y/o el mantenimiento de diversas clases de memorias. Se analizaron los efectos del S sobre la retención de una Respuesta de Evitamiento Inhibitorio (REI), generada ante la asociación de estímulos relativamente neutros y uno que es significativo, en ratones Swiss macho. Se demuestra que dicha droga facilita la retención de manera específica y dosis-dependiente. La evolución temporal de los efectos observados y su expresión hasta 30 días después de ocurrida la adquisición de la REI, indican una acción sobre el almacenamiento de la memoria de largo término. Dada la distribución tisular de la PDE V, se sugiere un componente periférico en las acciones del S sobre la memoria.

471. Cambios en los efectos de fluoxetina sobre la contractilidad del conducto deferente, después de la castración. Lucila Busch, Miriam Wald, Enri Borda

Cátedra de Farmacología. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.

La fluoxetina (F) ejerce un efecto dual sobre la respuesta contráctil del conducto deferente (CD) a la noradrenalina (NA); aumenta la respuesta a bajas concentraciones por la inhibición de la captación de NA y disminuye el efecto máximo (Emx) por la inhibición del flujo de calcio. Dado que la respuesta contráctil del CD es testosterona dependiente, la respuesta a F podría modificarse según el estado endócrino. En este trabajo evaluamos el efecto in vitro de F sobre la respuesta contráctil del CD a la NA en ratas normales (N), castradas (21 días) (C) y castradas tratadas con testosterona (1mg/100g peso/día últimos 7 días) (T), utilizando el método del órgano aislado. F previno la actividad espontánea característica del grupo C; en la respuesta a la NA no se observó la supersensibilidad pero sí la inhibición del Emx. El grupo T se comportó como el grupo N. Los cambios en el efecto de F, en el grupo C, no se debieron a modificaciones en el número y afinidad de los receptores α -adrenérgicos, ni a una alteración del sistema de captación de NA ni a un aumento en la producción de óxido nítrico. El efecto se debería a una mayor sensibilidad del CD del grupo C al efecto inhibitorio de F sobre el flujo de calcio, que enmascararía la supersensibilidad. La mayor sensibilidad al efecto inhibitorio de F en el grupo C se observó al realizar las curvas concentración-efecto al calcio. Se concluye que la respuesta contráctil del CD en presencia de F depende del estado endócrino. Este hecho podría tener relevancia clínica.

472. Actividad analgésica de Terminalia triflora. Jorge Miño, Carina Kadarian, Virginia Martino, Jorge Coussio y Cristina Acevedo

Cátedras de Farmacología y Farmacognosia. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

Terminalia triflora (Griseb) Lillo (Combretaceae), de nombre vulgar "lanza amarilla", "palo amarillo" entre otros, es un árbol nativo que crece en las regiones norte y noreste de la República Argentina. El género *Terminalia* cuenta con numerosas especies de uso medicinal siendo común en todas ellas la presencia de taninos hidrolizables con actividad biológica (antimicrobiana, analgésica y hepatoprotectora). Dada la presencia de estos compuestos en las hojas de la *T. triflora* (Martino y col., 1975) se procedió a evaluar su actividad analgésica en ratón utilizando como estímulos nociceptivos el ácido acético y la formalina. Se usaron infusiones de las hojas de *T. triflora* en un rango de dosis de 50 a 500 mg/kg p.o. En el test del acético *T. triflora* produjo una inhibi-

ción significativa del estímulo nociceptivo a partir de la dosis de 160 mg/kg con un máximo de inhibición del 50.84% a la dosis de 500 mg/kg. Dicho efecto no se modificó por pretratamiento con naloxone (5mg/kg i.p.). En el test de la formalina *T.triflora* 500 mg/kg no inhibió la fase I (dolor neurogénico) pero produjo una inhibición significativa de la fase II caracterizada por dolor de tipo inflamatorio. No se observó efecto analgésico cuando la infusión se probó en la platina caliente. Los resultados indican que *T.triflora* tiene actividad analgésica no estando involucrada en la respuesta la participación de receptores opioides.

473. Efecto de campos magnéticos pulsantes de baja frecuencia sobre la memoria en ratón. Jorge Miño, Alicia Merlo, Osvaldo Patiño, Carlos Baratti

Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

En estudios previos determinamos que campos electromagnéticos pulsantes de baja frecuencia (EMF) favorecen la cicatrización de heridas y tienen efecto antiinflamatorio en diversos modelos experimentales. En el presente trabajo estudiamos el efecto de EMF sobre el comportamiento del ratón mediante una prueba de evitamiento inhibitorio. En dicha prueba en la sesión de entrenamiento (training) el ratón es colocado en una plataforma iluminada y cuando penetra al compartimiento oscuro se le aplica un shock eléctrico (footschock). A las 48 hs se realiza la re prueba y se toma el tiempo en segundos que el animal permanece en la plataforma (latencia de retención). Los EMF (50Hz-7.2mT-72 Gauss) se aplican inmediatamente después del training a diferentes grupos de animales durante 15,30 y 60 min. Paralelamente se practicaron grupos controles: training/no EMF y training sin footshock/EMF. En la re prueba el tratamiento con EMF60min. tiene un efecto facilitatorio sobre la performance de retención (memoria) estadísticamente significativo ($p < 0.02$ -U test) comparado con los grupos control. Si los EMF se aplican a los 180min. posteriores al training, fuera del periodo crítico de consolidación de la memoria, dejan de tener efecto facilitatorio y el tratamiento con atropina después del training anula la respuesta. Vías colinérgicas estarían involucradas en el efecto favorecedor de la memoria producido por exposición a EMF de baja frecuencia.

474. Estabilidad química de la melatonina en solución acuosa: Ensayo de estabilidad para su administración a animales de laboratorio. Juan Beltrán, José Apphatie, Laura Linares, Carlos Reyes Toso, Daniel Cardinali

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

La estabilidad química de soluciones de melatonina a temperatura ambiente y por plazos prolongados (más de 2 semanas), ha sido cuestionada en la literatura ligada a la analítica inmunológica (RIA-ELISA) y no inmunológica (HPLC-GCMS). Por tal motivo hemos diseñado un ensayo sencillo para demostrar la estabilidad química de la melatonina en una solución de 5 microgramos/ml en agua corriente (potable) para administración oral a animales de laboratorio (ratas). Con esta solución se llenaron biberones de vidrio (500 ml) revestidos con papel de aluminio a fin de evitar la acción de la luz. Los biberones fueron dejados durante todo el lapso de control a temperatura ambiente. Se efectuaron ensayos radioquímicos y espectrofotométricos. Los resultados radioquímicos inicial 6000 ± 200 cpm y a los 5 días 6180 ± 180 cpm (t de Student $P > 0,05$), no demostraron procesos de adsorción a las paredes de biberones de vidrio, formación de micro-agregados, macroagregados u otros procesos coloidales. El análisis espectrofotométrico dió los siguientes valores para absorbancia a 275 nm: tiempo inicial 1100 ± 90 ; 5 días 1080 ± 70 ; 10 días 1150 ± 90 ; 15 días 1080 ± 70 y 30 días 1200 ± 100 (t de student $P > 0,05$). Estos resultados indicaron estabilidad de la solución. El espectro UV en el rango 240-340 nm fue estable du-

rante el mes de control, demostrando que no hubo transformación en derivados oxidados o relacionados.

475. Producción de óxido nítrico (NO) durante la contracción inducida por KCl en el lecho mesentérico aislado de rata.

Victoria Mendizábal¹, Alejandro Lomniczi², Valeria Rettori², Juan Pablo Huidobro-Toro³, Edda Adler¹

¹ Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET),

² Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CONICET) Buenos Aires, ³ Departamento de Fisiología, Universidad Católica de Chile.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la actividad de la sintetasa de óxido nítrico (NOS) y su relación con la regulación de la contracción muscular en el lecho mesentérico aislado de rata. La actividad de la enzima en el tejido se determinó por la conversión de ¹⁴C-arginina en ¹⁴C-citrulina y la liberación de NO al medio de perfusión por quimioluminiscencia. En condiciones basales, el NO liberado al medio de incubación en pmol/min aumentó de 101 ± 15.2 en los controles a 320 ± 28.5 ($P < 0.01$) durante la contracción inducida por KCl 70 mM. Sin embargo, la actividad de la NOS tisular en fmol/min.mg de proteína disminuyó de 448.0 ± 35.4 a 286.7 ± 25.8 durante la estimulación con KCl ($P < 0.01$). La inhibición de la NOS *in vitro* mediante la perfusión con L-NAME 100µM redujo la liberación basal de NO pero paradójicamente potenció la liberación de NO inducida por KCl. Este último efecto fue coincidente con la potenciación de las respuestas contráctiles. El tratamiento crónico *in vivo* con L-NAME (70 mg/Kg.día), administrado en el agua de bebida, también redujo la producción basal de NO pero no la estimulada por KCl. Asimismo aumentó la respuesta contráctil a este agente. Por otra parte, la actividad de la NOS tisular fue inhibida en más de un 90% por ambos tratamientos. Estos resultados, tomados en su conjunto, sugieren que mientras que la liberación basal de NO estaría relacionada con la actividad de la NOS, la liberación de NO estimulada por KCl sería independiente de la actividad de la NOS y actuaría probablemente como un mecanismo compensatorio de la contracción inducida por KCl en el músculo liso vascular.

FARMACOLOGIA E

476. Rol del componente colinérgico en la hipertensión experimental por coartación de la aorta abdominal. Susana Gorzalczany, Carlos Taira

Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Existen evidencias que involucran al sistema colinérgico en el inicio y/o mantenimiento de la hipertensión en diferentes modelos experimentales. El presente trabajo analiza el efecto sobre la presión arterial (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) de agentes colinérgicos en distintas vías de administración en un modelo de hipertensión experimental por coartación de la aorta abdominal (CoA). Se utilizaron ratas Wistar (240-270g) a un grupo se les practicó una CoA, mientras que otro fue sometido a una operación simulada (OS). A todos los animales se les canuló la arteria carótida para el registro de presión sanguínea. Para la administración *icv* se colocó una cánula guía en el ventrículo lateral mientras que para la administración *iv* se insertó una cánula en la vena femoral. Los experimentos fueron realizados 7 días posteriores a la CoA en animales despiertos y con libertad de movimiento. La administración de fisostigmina *iv* aumenta la PAM tanto en CoA como OS ($60 \mu\text{g/Kg}$: CoA 25 ± 4 , OS 21 ± 3 ; $30 \mu\text{g/Kg}$: CoA 15 ± 3 , OS 12 ± 2 mmHg), esta respuesta es abolida cuando se administra atropina *iv* pero no con metilatropina. No se observan cambios significativos en la FC. La administración *ICV* de neostigmina ($1 - 3 \mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{min}$) genera un aumento de la PAM en ratas con CoA que no es diferente significativamente al grupo OS. Se concluye que los mecanismos de estimulación colinérgica involucrados en generar un

aumento de la presión arterial no es diferente en los animales hipertensos (CoA) con respecto a los normotensos (OS).

477. Los receptores corticosteroideos MR y GR participan en la facilitación de la respuesta de tipo ansiogénica inducida por inmovilización. Nelson Calvo, Silvia Kademian, Marta Volosin

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

La exposición a inmovilización (IMO, 15 min) de ratas Wistar macho induce, 24 h más tarde, una respuesta de tipo ansiogénica en el laberinto en cruz elevado (LCE), que es revertida por la inhibición de la síntesis de corticosterona (CORT) con metirapona (MET, 75 mg/kg i.p.). Dado que CORT se une a dos tipos de receptores centrales MR y GR, examinamos el compromiso de ambos en la regulación de la respuesta ansiogénica en el LCE. El agonista GR dexametasona (DEXA, 1.25 µg/kg s.c.), en ratas pretratadas con MET, restableció la respuesta ansiogénica inducida por IMO. La adrenalectomía (ADX) revirtió el efecto ansiogénico y el reemplazo post-ADX con un agonista MR: deoxicorticosterona (0.8 mg/kg s.c.), con un agonista GR: DEXA (1.25 µg/kg s.c.) o con una dosis alta de CORT (5 mg/kg s.c.), reestableció la conducta de tipo ansiogénica. La infusión i.c.v. a animales intactos con un antagonista selectivo GR [A-GR: RU 38486 (100 ng/2µl)] o una combinación de antagonistas GR y MR [A-GR + A-MR: (RU 28318), 100 ng de c/u /2µl], 15 min antes de la IMO, abolió el efecto de tipo ansiogénico inducido por estrés. En contraste, la administración de A-MR o una combinación de ambos antagonistas en una dosis más baja no afectó a la conducta inducida por IMO. Se sugiere que la ocupación de MR y GR en áreas límbicas y corticales contribuiría a la potenciación de la respuesta de ansiedad luego de una experiencia aversiva.

478. Cambios conductuales y electrofisiológicos en ratas expuestas prenatalmente a anfetamina. Implicancias en la psicosis mediada por anfetamina. Fernando Nasif, Mariela Pérez, Miriam Virgolini, Oscar Ramírez

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

El tratamiento crónico con altas dosis de anfetamina (ANF) ha sido utilizado ampliamente como un modelo de psicosis en animales. Varios autores han comparado la conducta estereotipada y la actividad locomotora observadas durante una psicosis por ANF, tanto en humanos como en animales, con la sintomatología positiva de la esquizofrenia. Por otra parte, existen evidencias que sugieren que disfunciones corticales e hipocámpales contribuyen a los déficits de memoria de trabajo (MT) observados en pacientes esquizofrénicos. La actividad locomotora como la conducta estereotipada, y la memoria de trabajo, fueron evaluadas en ratas tratadas prenatalmente con ANF. Dicho sujeto experimental podría ser un modelo útil para estudiar algunos aspectos de la neurobiología de la esquizofrenia paranoide. Ratas Wistar fueron inyectadas prenatalmente con 4 mg/kg/día vía s.c. de d-ANF. Se observó un incremento en la actividad locomotora espontánea, evaluada en el test de campo abierto, y en la actividad estereotipada inducida por ANF (3mg/kg) y apomorfina (1 y 1.5 mg/kg), i.p. de las ratas adultas tratadas prenatalmente con ANF respecto de los controles. No se encontraron diferencias significativas en la MT ni en la memoria espacial, de ambos grupos experimentales, evaluadas en el laberinto radial de 8 brazos y el test de Morris respectivamente. Ha sido postulado que el LTP en el hipocampo, es el sustrato neurobiológico del aprendizaje y la memoria. Considerando que la MT depende, en parte, de la integridad funcional de esta estructura y que ha sido demostrada la influencia del LTP en la capacidad para realizar tareas dependientes de la misma, se estudió este fenómeno en rebanadas de hipocampo. Estos resultados sugieren que el tratamiento prenatal con ANF podría ser útil para modelar principalmente aspectos relacionados con la sintomatología positiva de la esquizofrenia.

479. Participación de áreas mesocorticolímbicas en el desarrollo de sensibilización inducida por estrés a las propiedades reforzantes de anfetamina. Nancy Capriles, Alejandra Pacchioni, Luciano Ponce, Liliana Cancela

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba

La exposición aguda a estrés induce el desarrollo de sensibilización a las acciones estimulantes y reforzantes de anfetamina (ANF) (Díaz Otañez y col., 1997; Capriles y Cancela, 1999). El sistema dopaminérgico mesocorticolímbico juega un rol crítico en el desarrollo de dicho fenómeno, así como en la mediación de las propiedades reforzantes y estimulantes. El objetivo de este trabajo fue examinar la influencia de haloperidol (HAL) en: núcleo accumbens (NAcc), caudado putamen (CPU) y corteza media prefrontal (CPFm), sobre la sensibilización inducida por estrés a los efectos reforzantes condicionados de ANF. Ratas macho Wistar (250-330 g) fueron administradas con vehículo o HAL (10 mg/lado), e inmovilizadas (2 h) o dejadas en sus cajas hogar. Al día siguiente, se realizó el condicionamiento con ANF (1.5 mg/kg i.p.). A las 48 h, se evaluó la preferencia condicionada por el ambiente asociado con ANF. Los resultados indicaron que HAL en NAcc, CPU y CPFm abolió completamente la influencia de estrés sobre las propiedades reforzantes condicionadas de ANF. Estos datos sugieren que dopamina en las áreas mencionadas, contribuye al desarrollo de sensibilización inducida por estrés. Los resultados se discuten en función de la participación de NAcc y CPU en la interfase límbica-motora que media las propiedades reforzantes de drogas de abuso. Los datos observados en CPFm se discuten en relación a su contribución en el desarrollo de sensibilización a las propiedades reforzantes que involucran una respuesta condicionada.

480. Hiperplasia hipofisaria por estrógenos: regulación de GH-IGF I por factores de crecimiento. Rita Achával de Zaia, Graciela Díaz de Torga, Arturo González Iglesias, Isabel García Tornadú, Damasia Becú de Villalobos.

Instituto de Biología y Medicina Experimental, CONICET, Buenos Aires.

La administración crónica de estrógenos induce hiperplasia hipofisaria (HH), con predominio de lactotopos e hiperprolactinemia. Evaluamos el efecto de dicho tratamiento (pellet de dietil estilbestrol, 20 mg, 8 semanas), sobre el eje de hormona de crecimiento (GH)-IGF I, en ratas hembra. Las ratas con HH mostraron niveles de GH sérica similares a las controles, sin embargo sus niveles de IGF I estaban significativamente disminuidos (869 ± 111 vs. 1717 ± 41 pg/ml $p < 0.05$), ya a partir de las 2 semanas. A las 8 semanas los animales fueron sacrificados, y las hipófisis procesadas para cultivo celular. La secreción basal de GH fue menor en células provenientes de HH (436 ± 78 vs 1026 ± 216 ng/200000 células, $p < 0.05$), y la secreción basal de IGF I fue no detectable. Por otro lado se alteró la sensibilidad de GH a factores de crecimiento. IGF-I (10ng/ml) inhibió la secreción de GH solo en células de HH. EGF (10ng/ml) estimuló dicha secreción en células controles y tumorales, mientras que el TFGb1 (ng/ml) estimuló la GH solamente en células controles. Los resultados indican que un tratamiento crónico con estrógenos altera el eje GH-IGF-I: a pesar de encontrarse niveles menores de IGF I circulantes, el aumento de su potencia inhibitoria sobre GH, explicaría, en parte, la escasa variación sobre los niveles séricos de GH. Por otro lado, la sensibilidad de GH a TGFb1 también está alterada.

481. Antidepresivos y Farmacovigilancia. Lorena Dos Santos, Mabel Valsecia, Luis Malgor

Nodo Regional de Farmacovigilancia. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes.

Los antidepresivos (ATD) son agentes prescritos en trastornos depresivos, obsesivos compulsivos o crisis de pánico. El

objetivo del presente trabajo fue valorar las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) ATD que puedan tener importancia clínica. Se evaluaron 365 reportes de RAM que actúan sobre el SNC, se incluyeron 53 producidas por ATD (14.5%). Los ATD inculpadados fueron Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS) (72%), Tricíclicos (TC) (24%), otros ATD 4%. Las RAM de los ISRS fueron: Gastrointestinales (29%): náuseas, vómitos, diarrea. Neurovegetativas (24%): disminución de la libido, trastornos de erección y eyaculación. Alteraciones del SNC (18%): Insomnio, cefalea, confusión, ansiedad. Metabólicas (11%) anorexia, hiperorexia. Los TC causaron RAM: Neurovegetativas (67%): hipotensión ortostática, palpitaciones, retención urinaria, constipación y del SNC (33%): confusión, angustia, insomnio. Fueron Leves: 52%, Moderadas: 41%, Graves: 6%. El 94% dosis dependientes o de tipo A. Imputadas como: Posibles: 2%, Probadas: 11% y Probables: 87%. En conclusión: la revisión sistemática de RAM pone de manifiesto la patología farmacológica producida por ATD en el nordeste argentino, revelando un perfil de afectación gastrointestinal, del SNC, del metabolismo y de la esfera sexual de los ISRS y de alteraciones neurovegetativas sobre todo cardiovasculares y del SNC de los TC. Estas RAM son de importancia clínica y afectarían la adherencia al tratamiento.

482. Prevalencia del Uso de Fármacos Antihipertensivos en la Seguridad Social del Nordeste Argentino. Jorge Espindola, Dora Mondaini, Sergio Morales, Alicia Crenna, Luis Malgor, Julio Ibáñez, Pedro Torales

Instituto Investigaciones Biofarmacológicas. Cátedra Farmacología, Facultad Medicina, UNNE, Corrientes.

Introducción: Los estudios de utilización de medicamentos cuantifican la prescripción y el uso de medicamentos para analizar las consecuencias médicas, sociales y económicas del consumo. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de las prescripciones de fármacos antihipertensivos en pacientes ambulatorios. **Métodos:** Se analizaron aleatoriamente 4.243 recetas de un total de 139.740 prescripciones de un año, a los afiliados de la Obra Social de Corrientes (IOSCOR), con 164.191 afiliados, y de la Universidad (ISSUNNE), con 11.774 afiliados. En los estudios cuantitativos se utilizó la Clasificación ATC (Anatómica Terapéutica Química), el Sistema DDD (Dosis Diaria Definida) y la UD (Unidad Dosis), para las combinaciones fijas (DURG - O.M.S). Para la valoración cualitativa fue utilizada la Clasificación por Valor Intrínseco Terapéutico Potencial. **Resultados:** En el Grupo C (Cardiovascular) las drogas de mayor prescripción fueron: 1. Subgrupo C09 (IECAs y Antag. Angiotensina, AA): 535.665 DDDs (58,15%). 2. Subgrupo C08 (Bloq.Cálcicos, BCa): 167.426 DDDs (18,17%). 3. Subgrupo C07 (β -Bloq.): 139.000 DDDs (15,08%). 4. Subgrupo C03 (Diuréticos): 63.235 DDDs (6,86%). La suma de C09 y C08 es el 76,32% de las prescripciones. Los genéricos más prescritos fueron (en DDDs): 1. Enalapril: 483.750. 2. Atenolol 116.270. 3. Nifedipina: 97.970. 4. Furosemida 30.945. **Conclusión:** Se observan irrregularidades farmacoterapéuticas. Se destaca que los IECAs - AAs y los BCa son los fármacos antihipertensivos más prescritos.

483. Efecto de Flavonoides en Artritis experimental en ratas. Eferesa Guardia, Américo Juárez, Alejandra Rotelli, Lilian Pelzer

Farmacología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis.

La artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune que erosiona la articulación. Se usan sales de oro, glucocorticoides, citotóxicos, AINE en la terapéutica; sin embargo es necesario encontrar nuevos principios para tratar esta patología. Previamente demostramos una relación estructura química y actividad farmacológica de flavonoides en la inflamación de tipo crónica (test del granuloma). Nuestro objetivo es observar su acción sobre la artritis experimental. **Material y Método:** Ratas Wistar de 180 g de peso, en lotes de 6 animales recibieron: 0,1 ml de adyuvante de Freund en la base de la cola y al sexto día por vía i.p.: solución

fisiológica (lote control), Fenilbutazona 80 mg/kg (lote testigo) y Rutina, Quercitina y Hesperidina 80 mg/kg (lotes en estudio); 1 hora después todos los animales fueron inyectados con carragenina al 2% en la pata izquierda. El edema de las patas se midió con pletismómetro a las 3 y 5 hs (etapa aguda); a las 24, 48, 72 y 96 hs y 6, 8, 10, 13, 15, 17 y 20 días (etapa crónica) y se expresó el porcentaje de inhibición respecto al control (Estadística: ANOVA y Test de Tukey). Los días 18 y 20 se realizó un ar-trograma visual para detectar anquilosis. **Resultados:** *Fase aguda:* Rutina inhibió 53 y 47% y Quercitina 59 y 37%. *Fase crónica:* Rutina y Quercitina inhibieron significativamente; Hesperidina presentó un comportamiento irregular. El artrograma se redujo por Rutina 100%, Quercitina 50% y Hesperidina 25%. **Conclusión:** Sobre artritis experimental los flavonoides Rutina y Quercitina son más efectivos que la flavanona Hesperidina.

484. Ritmo diario de FSH en hábitat y cautiverio. Susana García Aseff, Lucía Fuentes

Farmacología. Facultad de Química Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis.

FSH es una de las hormonas centrales de la reproducción en mamíferos, junto a LH, esta gonadotropina es sintetizada y secretada por la glándula hipofisaria anterior. Nuestro objetivo fue comparar las fluctuaciones diarias de FSH en hábitat y cautiverio. Se utilizaron vizcachas (*Lagostomus maximus maximus*) machos adultos mantenidos en cautiverio (c) y cazados en su hábitat (h). Se registró el peso corporal de cada ejemplar, se extrajeron las hipófisis a las 4h, 8h, 12 h, 16h, 20h y 24 h, se registró el peso hipofisario y se determinó la concentración de FSH en los homogenatos por valoración inmunoradiométrica magnética. (FSH MAIA clone). FSH (mUI/ml). **4h:** 10.75 ± 1.10 (c) (2 ± 0.70 (h), $p < 0.001$); **8h:** 1.75 ± 0.25 (c), 13 ± 1.22 (h), $p < 0.001$; **12h:** 15.25 ± 1.03 (c), 18.75 ± 2.65 (h) n.s.; **16h:** 21.75 ± 1.18 (c), 10.25 ± 0.85 (h) $p < 0.0005$; **20h:** 16.50 ± 1.75 (c), 8.00 ± 0.70 (h) $p < 0.02$; **24h:** 18.25 ± 0.75 (c), 2.25 ± 0.62 (h) $p < 0.0001$ (Two-way, ANOVA). Peso corporal (kg) 5.19 ± 0.24 (c) 4.90 ± 0.10 (h). Peso hipofisario (mg): 54.74 ± 2.05 (c), 47.33 ± 1.92 (h). Se observaron diferencias significativas de la hormona medida en las distintas horas del día, a excepción de las 12 h. El ritmo diario de FSH hipofisaria presenta fluctuaciones diferentes en hábitat y en cautiverio.

485. Alteración en los niveles de metales traza y especies reactivas del oxígeno, en áreas cerebrales, de neonatos de rata expuestos al ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). Alejandro Ferri, Ana María Evangelista de Duffard, Ricardo Duffard

Laboratorio de Toxicología Experimental. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 570 (2000) Rosario.

Los iones metálicos regulan la actividad de numerosas enzimas de las vías metabólicas de los neurotransmisores y tienen estrecha relación en posibles injurias cerebrales por estrés oxidativo, (por ej. hierro cataliza la reacción de Fenton y metaloenzimas (SOD) en mecanismos de defensa). Habiendo descripto nuestro laboratorio variaciones en los niveles de neurotransmisores aminérgicos y de iones, en sangre y cerebro, de neonatos de rata expuestos al 2,4-D a través de la leche materna (inyección a la madre 100 mg/kg i.p.), es que decidimos estudiar la influencia del herbicida sobre los niveles de Fe, Cu y Zn (determinados por E. A. Atómica/ Horno de grafito) y de las especies reactivas del oxígeno (medidas por la Fluorescencia de la oxidación del 2,7-DCFH-DA) en distintas áreas cerebrales. En cerebelo aumentó el contenido de Fe (23,3%) y Cu (17,0%), en hipocampo lo hizo el de Zn (35,0%) y Cu (21,2%) y en cuerpo estriado disminuyó la cc. de Zn (61,6%). La variación del nivel de los iones, podría ayudar, a explicar alteraciones halladas anteriormente en los neurotransmisores aminérgicos. Por otra parte, los resultados también indicarían una capacidad diferente de las distintas áreas para mantener los niveles de las especies reactivas

del O₂ en los animales expuestos al xenobiótico (por ej. aumento en cuerpo estriado, 11,1% y ningún cambio en hipocampo ni hipotálamo).

486. Un indicador de estrés, su relación con valores de colesterolemia y presión arterial. Marta Bianco, Raúl Iglesias, Graciela Scoppa, Héctor Agnelli, Héctor Gauna

Fisiología Animal, Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba.

Se conoce el rol del estrés como factor de riesgo de padecer diferentes afecciones, como causa directa o a través de su efecto sobre otras situaciones condicionantes. Resulta difícil definir y cuantificar al estrés, excepto por medio de marcadores hormonales y/o metabólicos. Objetivo: construir un modelo de indicador predictivo de riesgo, que permita capturar y describir aproximadamente el estado real de estrés del individuo, y la relación de éste con otros factores de riesgos. Se realizó una muestra de 146 agentes de la UNRC, a los cuales se les registró datos tales como presión arterial, colesterolemia, antecedentes patológicos, etc., realizando una encuesta estandarizada que considera factores potencialmente estresógenos; que fueron agrupados en cuatro configuraciones de estrés: psico-alimentario, psíquico puro, psico-laboral y psico-familiar. Los individuos hipercolesterolémicos tienen valores de índice de estrés elevado en las cuatro configuraciones, siendo más significativo en las formas laboral y familiar, los hipertensos asociados o no a colesterolemia elevada acusaron indicadores bajos en todas las formas de estrés, mientras que los individuos normotensos/normocolesterolémicos muestran indicadores de estrés elevado en las configuraciones alimentario y puro. Se concluye que el indicador permitió detectar aproximadamente situaciones estresógenas y que la relación entre colesterolemia, valores de presión arterial y estrés varía con las diferentes configuraciones.

487. Efecto del estrés prenatal sobre ratas macho. Nancy Rodríguez, Héctor Gauna

Fisiología Animal, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba.

La actividad reproductiva del organismo animal dependen en parte del mantenimiento del equilibrio interno. Diversos factores ambientales que actúan como estímulos estresantes pueden influir produciendo respuestas humorales y/o nerviosas. Nuestro objetivo fue analizar la influencia del estrés prenatal sobre el eje Hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) en camadas de distinto número de crías y determinar en qué condiciones los machos llegaban a la madurez sexual. Se expuso a un grupo de ratas hembras a estrés por inmovilización (IMO), 30 min., día por medio, durante la preñez. Las crías se separaron de las madres después del período de amantamiento. En las crías macho se determinó: peso corporal, peso de adrenales y gónadas, testosterona (TES) y hormona luteinizante (LH) plasmáticas, a los 30, 45 y 70 días de edad. A los 70 días de edad en camadas de menos de 10 crías se observó, una disminución del peso de los testículos, y de los valores de TES plasmáticas (C: 381,92 ± 9,12; E: 119,88 ± 11,20). Mientras que, en las camadas de más de 10 crías, se determinó una disminución de valores de la TES (C: 214,28 ± 8,08; E: 190,41 ± 8,41) y de la LH (C: 0.70 ± 0.12; E: 0.27 ± 0.02) plasmáticas. Se concluye que el estrés prenatal influye sobre el eje HHG de forma diferente según el número de crías. Aparentemente, el elevado número crías durante la vida intrauterina, podrían actuar como estrés prenatal, adicional al estrés por IMO.

488. Ranitidina : recirculación enterohepática o múltiples sitios de absorción. Paula Schaiquevich, Ada Niselman, Daniel Tchercansky, Guillermo Bramuglia, Albina Mizzan, Diana Stivale, Patricia Girimonte, Graciela Balerio, Modesto Rubio

Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET). Cátedras de Matemáticas y de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Los estudios cinéticos con ranitidina, muestran perfiles plasmáticos con varios picos. La bibliografía señala que numerosos autores consideran que estos varios picos plasmáticos son el resultado de una recirculación enterohepática (Miller R. J. Pharm. Sci. 733:1376, 1984). Sin embargo otros autores señalan que podría existir una absorción desde dos o más sitios. (Suttle A. y Brouwer K. Pharm.Res. 12:1311, 1995) Hemos analizado los perfiles plasmáticos de algunos voluntarios luego de recibir un comprimido de 150mg de ranitidina. Estos perfiles muestran en general más de un pico. Los C_{pm} del primero y segundo pico son similares (300 ng/ml). Los T_{max} están a las 2 y 4 horas aproximadamente. El análisis compartimental muestra que los datos pueden ajustarse tanto a modelos de recirculación enterohepática como a una absorción múltiple. Para tratar de dilucidar estos dos modelos posibles hemos analizado la eliminación biliar de ranitidina en rata. El perfil biliar muestra dos picos generalmente y la eliminación corresponde a 0.04% de la dosis recibida. Evidentemente esta pequeña fracción de eliminación biliar no podría explicar picos plasmáticos secundarios, tan importantes, por lo que un modelo de absorción múltiple parece más apropiado para la ranitidina.

489. Efectos de adenosina, bradiquinina y fenilefrina sobre la contractilidad de las aurículas aisladas de rata sometidas a hipoxia y reoxigenación. Alicia Varela, Paula Kade, Silvana Cerruti, Gustavo Testoni, Mariana Carregal, Enrique Savino.

Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires y PROSIVAD-CONICET.

El precondicionamiento hipóxico (PC) es beneficioso para la funcionalidad de la aurícula aislada de rata sometida a hipoxia-reoxigenación, en especial cuando el animal fue previamente ayunado. Como los mecanismos protectores del PC podrían iniciarse con la liberación de agentes endógenos desencadenantes de señales intracelulares, el objetivo del trabajo fue evaluar los efectos de la administración de diversos agonistas sobre aurículas izquierdas de ratas alimentadas (AL) o ayunadas 24 h (AY) incubadas isométricamente en Krebs-bicarbonato con glucosa 10 mM, estimuladas a 1 Hz. Luego de 60 min de estabilización, se incubó 5 min en presencia del agonista y, luego de lavar durante 10 min, se inició una hipoxia de 60 min. seguida de 60 min de reoxigenación. La adenosina 50 µM o bradiquinina 0,5 µM carecieron de efectos tanto en AL como en AY. La fenilefrina (FE) 50 µM no afectó la contractilidad de las AL, pero en AY disminuyó la amplitud de la contractura durante la hipoxia (24,14 ± 3,96 vs 48,8 ± 6,67% P<0,01, a los 60 min) y mejoró la recuperación de la fuerza al reoxigenar (64,6 ± 5,1 vs 47,4 ± 3,9% P<0,01, a los 60 min). Los efectos beneficiosos de la FE observados durante la reoxigenación fueron abolidos por la fentolamina 1µM (44,28 ± 5,06 P<0,01, a los 60 min). Los resultados indican que la FE es beneficiosa para las aurículas AY sometidas a hipoxia reoxigenación y que, al menos en parte, ejercería su acción a través de la interacción con receptores α-adrenérgicos. Además sugieren que la activación de estos receptores podría participar en el mecanismo endógeno desencadenado por el PC hipóxico.

FARMACOLOGIA F

490. Efectos del diazóxido sobre la contractilidad de las aurículas aisladas de rata sometidas a hipoxia y reoxigenación. Paula Kade, Silvana Cerruti, Gustavo Testoni, Alicia Varela, Enrique Savino

Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA y Programa de Sistemas Vasodepresores - CONICET

Se investigaron los efectos del diazóxido, abridor de los canales de potasio ATP-sensibles (KATP), sobre la contractilidad de la aurícula aislada de rata sometida a hipoxia (60 min con N₂ en vez de O₂) y reoxigenación (30 min). Se trabajó con aurícula izquierda de rata alimentada (AL) o ayunada 24 h (AY), incubada isométricamente en Krebs-bicarbonato con glucosa 10 µM y estimulada a 1 Hz. 20 min antes de la hipoxia se agregó diazóxido

100 μM o sólo el solvente (dimetilsulfóxido). El análisis estadístico se hizo con ANOVA de 2 o 3 factores. Confirmando resultados anteriores, el ayuno produjo mayor desarrollo de contractura durante la hipoxia ($42,55 \pm 8,51$ vs $18,44 \pm 4,24\%$ a los 40 min, $p < 0,01$) acompañado de menor liberación de lactato ($7,30 \pm 0,72$ vs $10,48 \pm 1,44$ $\mu\text{mol}/100\text{mg}$ a los 60 min, $p < 0,05$) y una menor recuperación de la fuerza al reoxigenar ($46,71 \pm 4,68$ vs $78,14 \pm 5,8\%$ a los 30 min, $p < 0,01$). El diazóxido 100 μM (que careció de efectos inotrópicos y cronotrópicos en aurículas aeróbicas), no modificó durante la hipoxia el desarrollo de contractura ($42,56 \pm 8,51\%$ en AY y $15,54 \pm 6,17\%$ en AL a los 40 min) ni la liberación de lactato ($9,15 \pm 0,66$ en AY y $10,02 \pm 0,75$ $\mu\text{mol}/100\text{mg}$ en AL a los 60 min), pero disminuyó la recuperación de la fuerza desarrollada al reoxigenar en las AL ($62,12 \pm 4,38$ vs $78,14 \pm 5,8\%$ a los 30 min, $p < 0,05$). Los resultados sugieren que el diazóxido, en una concentración que no afecta los canales KATP de la membrana plasmática pero sí los mitocondriales, no resulta beneficioso para la contractilidad de la aurícula sometida a hipoxia-reoxigenación.

491. Uso de HPLC/DAD en un screening de drogas: aplicación a un estudio epidemiológico. Gabriela Gioino¹, Cristian Hansen¹, Fernando Rocca², Susana Molina Barrios², Eduardo Brocca², Sebastián Avalos², Liliána Cancela¹

¹ *Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.* ² *Hospital Municipal de Urgencias, Córdoba.*

El objetivo de este trabajo fue la realización de un estudio epidemiológico para establecer la relación entre el consumo de sustancias psicoactivas de uso permitido y de uso ilegal, y su incidencia en distintos tipos de accidentes y/o intoxicaciones en pacientes ingresados al Servicio de Emergencias del Hospital Municipal de Urgencias de la ciudad de Córdoba. Muestras correspondientes a 250 pacientes fueron procesadas a fin de realizar un "screening" para detectar la presencia de distintos tipos de drogas utilizando HPTLC, FPIA, métodos espectrofotométricos y HPLC/DAD. Se detectó la presencia de drogas en un 32,82% de los pacientes. La frecuencia de distribución fue: 11,58% alcohol, 2,70% cocaína, 1,93% cannabinoles, 13,13% antiinflamatorios no esteroideos, 1,93% anticonvulsivantes, 0,77% barbitúricos, 0,39% analgésicos narcóticos y 0,39% antidepresivos. La presencia de sustancias psicoactivas (alcohol, cocaína y cannabinoles) se detectó en el 43,90% de los pacientes que ingresaron por accidentes de tránsito. La frecuencia de distribución fue: alcohol 34,15%, alcohol-cocaína 2,44%, alcohol-cannabinoles 2,44%, alcohol-cocaína-cannabinoles 2,44% y cocaína-cannabinoles 2,44%. Estos resultados son relevantes para conocer las tendencias del uso y/o abuso de drogas y su relación con diferentes factores tales como distintas causas de admisión al Servicio de Emergencias, edad y sexo de los pacientes.

492. Efecto de la hormona melanocito concentrante sobre la transmisión sináptica en el hipocampo de ratas. Susana de Barioglio, Mariana Varas, Mariela Pérez, Oscar Ramírez

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

La hormona melanocito concentrante (MCH), es un neuropeptido presente en el SNC de mamíferos. Los cuerpos celulares de las neuronas MCHérgicas se localizan en hipotálamo lateral y sus fibras se proyectan entre otras áreas a hipocampo, amígdala, etc. Resultados previos de este laboratorio demostraron que la administración intra-hipocámpal de MCH induce un claro efecto ansiolítico («plus maze») y además facilita la adquisición y consolidación de la memoria («step down»). En el presente trabajo se investigó la plasticidad sináptica hipocámpal como posible sustrato biológico de los efectos descriptos. Se utilizó un sistema de perfusión de rebanadas de hipocampo «in vitro». Se estudió el efecto de la perfusión con MCH (40 μM) sobre la respuesta evocada por la estimulación (0,2 Hz) del tracto perforante en las células granulares del gyrus dentatus, mediante registros

electrofisiológicos extracelulares, «field potentials». Los resultados mostraron que la perfusión con MCH, induce: a) una disminución ($34,80 \pm 6,34\%$) de la amplitud de la respuesta (medida en mV) durante los 5 primeros minutos respecto al basal; b) posteriormente se observó un incremento ($36,50 \pm 5,89\%$) de la amplitud de la respuesta que persiste por lo menos durante 1 hora. Estos cambios en la plasticidad sináptica en el hipocampo podrían explicar, al menos en parte, las modificaciones conductuales observadas después de la administración del péptido.

493. Efecto de la exposición a bajos niveles de Pb durante el desarrollo sobre el aprendizaje espacial. Miriam Virgolini, Mariela Perez, Oscar Ramirez, Susana Fulginiti

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Evidencias clínicas y experimentales señalan que la exposición a bajos niveles de Pb durante el desarrollo induce déficits cognitivos. En el presente trabajo se estudió, en crías de madres expuestas a 220 ppm de Pb en el agua bebida durante la gestación y lactancia, la adquisición y retención de un aprendizaje espacial en la prueba de Morris, y su posible correlación con la plasticidad sináptica hipocámpal. A los 35 días de edad, las crías fueron entrenadas durante 4 días para localizar una plataforma sumergida en un tanque lleno de agua mediante la utilización de claves espaciales. Los animales experimentales mostraron, en relación a los controles, un retardo en la adquisición manifestado como mayor latencia para encontrar la plataforma durante el segundo y tercer día de entrenamiento ($p < 0,004$ y $p < 0,002$ respectivamente). Estas diferencias no se evidenciaron en las pruebas de retención, realizadas en ausencia de la plataforma de escape, al día siguiente y cinco días después de finalizado el entrenamiento. En relación a la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP), resultados preliminares indicarían que no existen diferencias entre ambos grupos en el umbral para generar LTP. Estos resultados demuestran que la exposición a bajos niveles de Pb durante el desarrollo induce, en ratas peradolescentes, dificultad en la adquisición en una prueba de aprendizaje espacial que no se deberían a un aumento en el umbral para la generación a LTP.

494. Efecto de la hiponutrición perinatal sobre la actividad del sistema noradrenérgico central. Oscar Ramírez, Fernando Nasif, Gabriel Cuadra, Otto Orsingher

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Evidencias surgidas de diferentes líneas experimentales han demostrado que la hiponutrición temprana, en coincidencia con el período de ontogénesis del SNC, induce alteraciones sobre parámetros morfológicos, neuroquímicos, neurofisiológicos y conductuales que persisten en el sujeto adulto aún luego de prolongados períodos de recuperación nutricional. El objetivo de este estudio fue evaluar, en estos animales, la actividad del sistema noradrenérgico central, para lo cual se determinó la actividad eléctrica de las neuronas del Locus Coeruleus (LC). Los resultados muestran que ratas adultas hiponutridas en edad perinatal poseen una mayor actividad eléctrica de este núcleo, en relación a controles, evaluada como un incremento en el número de células espontáneamente activas y en su velocidad de disparo. Además se observó un aumento en la sensibilidad de los receptores α_2 adrenérgicos medida como un incremento de la DI_{50} a clonidina, un agonista de éstos receptores. Trabajos previos nos permiten proponer al modelo de privación perinatal como útil para el «screening» de drogas con potencial efecto antipánico (*). Se ha postulado que el LC estaría involucrado en el mecanismo de acción de drogas con eficacia terapéutica en el tratamiento de esta patología. Actualmente se está estudiando la acción de algunos de estos fármacos sobre la actividad del sistema noradrenérgico central de animales hiponutridos. * Laino, CH., Córdoba, NE. and Orsingher OA. *Pharmacol Biochem Behav.* 46:89-94, 1993.

495. Estudio de la Racionalidad de la Terapéutica Antihipertensiva en pacientes con Coronariopatías, Diabetes, Asma o EPOC. Luis Malgor, Pedro Torales, Julio Ibáñez, Isabel Hartman, Patricia Maldonado

Instituto de Investigaciones Biofarmacológicas. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. UNNE. Corrientes.

El **objetivo** del tratamiento de la hipertensión arterial (HA) es alcanzar la normotensión (140/90 mmHg) priorizando el uso de los fármacos que han demostrado disminuir la morbimortalidad por HA, hasta el momento únicamente los beta-bloqueantes (BB) y diuréticos (D). Con el objetivo de determinar el grado de control de la HA en pacientes en tratamiento antihipertensivo crónico o de reciente inicio y verificar la racionalidad de la terapéutica teniendo en cuenta la situación individual de cada paciente hipertenso y determinadas patologías asociadas. realizamos un estudio farmacoepidemiológico descriptivo de 1 año de seguimiento. **Resultados:** Ingresaron 202 pacientes de 65.67 ± 0.74 años, 112 mujeres y 90 varones. Presentaron: Diabetes 83 pacientes que recibían: IECAs 57, bloqueantes cálcicos (BCa) 23, D 17, BB 15 y otros fármacos 4. Asma o EPOC 62 pacientes que recibían: IECAs 30, BCa 24, D 12, BB 7 y otros 4. Coronariopatías 103 pacientes tratados con: BCa 48 (nifedipina 19), IECAs 46, BB 35, D 20 y otros 9. **Conclusiones:** Solamente el 29.69% de los pacientes presentan la HA controlada. Se denotan varias irracionalidades: En conjunto, la droga de mayor prescripción es el enalapril. Pacientes con coronariopatías son tratados con BCa, principalmente nifedipina. Los IECAs no deberían ser de primera elección en hipertensos con asma o EPOC; y en casos de Diabetes sólo si presentan microalbuminuria. Los BB y D no son prescritos con la frecuencia que indica el uso racional de agentes antihipertensivos.

496. Actividad citoprotectora gástrica de *Bidens sp.* Ortega Claudia, María Alejandra, Gianello José Carlos

Cátedra de Farmacología. Departamento de Química Orgánica. Universidad Nacional de San Luis.

El interés en el estudio de especies del Género *Bidens* ha sido estimulado por las propiedades que la medicina popular les asigna como antiulcerosos (*Planta Medica* 60: 58-62, 1994). El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad citoprotectora gástrica de *B. aurea* (Aiton) Sherff (B.a.), *B. subalternans* D. C. (B.s.) y *B. pilosa* L. (B.p.) en rata y ratón. De B.a. se aisló stigmasterol (1), glucósido de stigmasterol (2), 2'-hidroxi-4,4'-dimetoxi chalcona (3); de B.s. los compuestos 1, 2 y ácido maslínico (4). En ratas Wistar o en ratones Rockland (100 mg/kg; extractos acetato de etilo) y empleando la técnica de Robert, que utiliza etanol absoluto como agente ulcerogénico, se evaluó la actividad citoprotectora mediante la escala de Marazzi, Uberti y Turba (0=mucosa normal; 5=máximo daño). Los resultados se expresaron como Índice de Ulcera ±SEM (IU): en ratón: B.a.: 2,37 ± 0,23*; B.s.: 2,20 ± 0,33*; B.p.: 2,62 ± 0,23* y en rata: B.a.: 2,83 ± 0,33*; B.s.: 3,50 ± 0,20**; B.p.: 3,16 ± 0,33**. Los IU de los compuestos fueron: 1: 3,37 ± 0,23*; 2: 4,50 ± 0,28; 3: 2,60 ± 0,36*; 4: 4,16 ± 0,28. El IU para ambos lotes controles fue 4,80 ± 0,12. (*p<0,001 y **p<0,01 vs. control; ANOVA-Tukey). Se concluye que las tres especies de *Bidens* presentan actividad citoprotectora gástrica, contribuyendo a la misma stigmasterol y 2'-hidroxi-4,4'-dimetoxi chalcona en *Bidens aurea* y stigmasterol en *Bidens subalternans*.

497. Efecto citoprotector de aldehído ilícico en colitis ulcerativa Claudia Ortega, María Alejandra, José Carlos Gianello

Cátedra de Farmacología. Departamento de Química Orgánica. Universidad Nacional de San Luis.

La presencia de grupos carbonilos a,b-insaturados se vincula con actividad citoprotectora gástrica (*J. Med. Chem.* 40(12)1997). A partir del alcohol ilícico aislado de *Fluorensia oolepis* se obtuvo por oxidación aldehído ilícico (AI). El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto citoprotector de AI en colitis ulcerativa experimental. Se trabajó con ratas Wistar, ambos sexos (200-250g)

con 12 hs. de ayuno. Se utilizó ácido acético (AA) 10% como agente inductor de colitis (*Dig.Dis.Sci.* 38(2)1993). Se ensayaron: 10, 20 40 y 80 mg/kg, i.p., y además 40 mg/kg, v.o. e i.r., una hora previa al AA. Los animales fueron sacrificados 24 hs. después del tratamiento con AA, su colon fue aislado, pesado y evaluado el estado de la mucosa. Se determinó la actividad de fosfatasa ácida liberada intraluminalmente (*JPET* 272(1)1995). Resultados: Índices de daño: variaron entre 0,8 ± 0,12 y 3,5 ± 0,28, siendo significativamente menores (p<0,001)(ANOVA-Tukey) que el correspondiente al AA: 8 ± 0,35; con una marcada inhibición del proceso diarreico. Peso de colon: en lotes con AI fueron menores (p<0,001) que el control con AA. Fosfatasa ácida: la actividad se redujo en los animales tratados con AI i.p. (40 mg/kg) (p<0,001). Se concluye que la administración previa de AI mejora la severidad de las lesiones inflamatorias producidas por el AA y reduce el área de daño.

498. Farmacocinetica de venlafaxina osmótica en voluntarios sanos. Marcelo Befumo, Ethel Feleder, Marcelo Coppari, Joaquina Faour.

TecnoPhoenix, Humahuaca 4065 (1192) Buenos Aires.

Se evaluó la existencia de bioequivalencia entre el sistema osmótico de liberación de venlafaxina, desarrollado por TecnoPhoenix, TEC1VE 75 mg contra Efexor-ERÒ (Wyeth-Ayers, UK). Se comparó el perfil de disolución in vitro con el de absorción in vivo para caracterizar la relación entre las propiedades del producto y la farmacocinética. El perfil de disolución se determinó durante 24 h con el aparato 2 (USP 23) y se analizó por HPLC-UV a 276 nm. El estudio de bioequivalencia (simple ciego, cruzado y randomizado), se efectuó en 12 voluntarios masculinos sanos. Las muestras de sangre se obtuvieron 5 min antes y hasta las 48 h post administración de la medicación. Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina se analizaron por HPLC-UV a 226nm. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon con el programa PKCAL. El perfil de absorción in vivo (método de Wagner-Nelson) se comparó con el de disolución in vitro, usando regresión lineal (a=0.05). Los parámetros farmacocinéticos calculados para TEC1VE 75mg y Efexor-ERÒ respectivamente (media±SD) fueron: ABC_{0-inf} (ng.h/ml): 388.8 ± 64.4, 398.5 ± 71.6; C_{max} (ng/ml): 20.4 ± 2.8, 23.4 ± 3.3, C_{max}/ABC (h⁻¹): 0.057 ± 0.004, 0.064 ± 0.005, no mostraron diferencias significativas analizadas por ANOVA para diseños cruzados y los intervalos de confianza del 90% se hallaron dentro de los límites de la región de bioequivalencia 0.80-1.25. La regresión lineal dio pendientes (±sd): 1.02 ± 0.02 y 1.02 ± 0.03, no significativamente diferentes de 1 (r: 0.998 y 0.995) para TEC1VE y Efexor-ERÒ respectivamente. Los productos resultaron ser farmacocinéticamente bioequivalentes. Se demostró la existencia de una correlación iv/iv 1:1 para venlafaxina en ambas formulaciones. Este resultado indica que la liberación y disolución de la droga sería la etapa limitante del proceso de absorción.

499. Efecto de la amilorida sobre el flujo osmótico de agua en la piel del sapo *Bufo arenarum*. Eleonora Lávaque, Pablo Haddad, Atilio Costa Vitali, Graciela Castillo, Gabriel Orce

Departamento de Fisiología Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (UNT-CONICET) Tucumán.

Se midió el flujo osmótico de agua (Jw) por pesada periódica de preparados de piel aislada de sapo (modelo funcional del nefrón distal) sometidos a un gradiente osmótico. La amilorida (AM, inhibidor de canales apicales de Na⁺ H⁺), de 1.0 x 10⁻⁸ a 10⁻⁴ M, aplicada a la cara basolateral 20 min antes, inhibió la respuesta a la teofilina (TE), 1.0 x 10⁻² M, agente que aumenta el nivel intracelular de AMP cíclico inhibiendo la fosfodiesterasa que lo hidroliza. La AM no afectó los aumentos de Jw causados por estimulantes de la denilclasa, como el isoproterenol (5.0 x 10⁻⁷ M) o la forskolina (1.0 x 10⁻⁶ M). La concentración efectiva de AM (10⁶ veces más bajas que la de TE) hace improbable una interacción química con ésta y la necesidad de preincubación sugiere que el sitio de acción es intracelular. El efecto inhibitorio de la remoción

del Na⁺ basolateral y su reversión luego de su restitución sugieren que el Na⁺ participa en la inhibición por AM. El mecanismo no está claro ya que la reversión del efecto por agregado de Na⁺ se produce aún en presencia de AM. La aplicación de nistatina apical (permitiendo la entrada de Na⁺ a la célula por canales insensibles a la AM) no revirtió el efecto de la AM. Ello sugiere que la entrada de Na⁺ a la célula no es indispensable para el efecto de la TE, lo que supone otro tipo de interacción entre el Na⁺ y la cara basolateral de la piel.

500. Estado hipersecretorio de eritropoyetina inducido por testosterona en ratas hipofisoprivas. Pilar Martínez, María Conti, María Norese, Ana Barceló, Rosa Alippi, Carlos Bozzini

Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires y Bio Sidus S.A.

La administración de testosterona (T) a ratones hembra induce la aparición de un estado hipersecretorio de eritropoyetina (EPO-EH), que ha sido asociado con la hipertrofia renal que caracteriza a la administración del andrógeno, que no ocurre en ausencia de hipófisis. El presente estudio fue realizado para experimentar la hipótesis que la administración crónica de T induce EPO-EH en la rata hipofisopriva sin inducir hipertrofia renal. Ratas hembra hipofisectomizadas a los 30 días de edad e inyectadas s.c. 3/sem con 5 mg de T (propionato) por 6 sem a partir del día 90 post-hipofisectomía, mostraron ausencia de hipertrofia renal, reducción en un 30% de la masa roja circulante (medida mediante dilución isotópica) y reducción en un 12% del consumo de O₂, ambas corregidas por administración de T. La concentración de iEPO plasmática en ratas N y H con policitemia transfusional y sometidas a 6 h de exposición a hipobaría fue similar. Sin embargo, el nivel de la hormona fue significativamente mayor en ratas N y H tratadas con T que en controles no tratados (p<0.01 y p<0.001 respectivamente). Estos resultados confirman la hipótesis y sugieren que el EPO-EH inducido por T es independiente de la hipertrofia renal consecuente al efecto retrófico del andrógeno.

501. Actividad diurética de *Fabiana patagonica* (Solanaceae) María Eugenia Alvarez, María Alejandra, José Roberto Saad

Cátedra de Farmacología. Departamento de Química Orgánica. Universidad Nacional de San Luis.

Fabiana patagonica es una especie de extensa distribución en la Argentina (Barbosa, Revisión de *Fabiana*). Es conocida con los

nombres vulgares de Tolilla (Jujuy), Checal (Salta), Tola (San Juan). La medicina popular le asigna propiedades diuréticas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad diurética de diversos extractos de *Fabiana patagonica* e identificar compuestos que contribuyan a tal efecto. Se utilizó el método descrito por Lipschitz *et. al.* (1943). Se ensayaron en ratas Wistar, ambos sexos, los extractos acetónico (e.a.), etanólico (e.e.) y clorofórmico (e.c.), infusión al 10% (i.) y ácido oleanólico (a.o.), 250 mg/kg, v.o. Furosemida (10 mg/kg, f.) o solución salina (s.s.) fueron controles. El volumen de orina fue registrado cada 15 min. durante 3 h. Se calculó la excreción volumétrica urinaria (UVE). Se determinó pH, parámetros químicos y densidad urinarios. Resultados: valores de UVE a las 3 h.: s.s.: 59 ± 7,24; f.: 141,2 ± 12,09; e.a.: 85,90 ± 4,44; e.e.: 71,25 ± 6,53; e.c.: 54,50 ± 3,05; i.: 90,25 ± 3,68; a.o.: 95,75 ± 2,83. Presentaron actividad diurética: i., e.a. y a.o. (p<0.05 vs. control negativo, p<0.05 vs. control positivo, ANOVA-Tukey). Se concluye que la infusión al 10% y el extracto acetónico de *F. patagonica* producen actividad diurética moderada. Este efecto puede ser explicado, en parte, por la presencia de ácido oleanólico. Los valores de pH, densidad y parámetros urinarios se ubicaron, en todos los casos, dentro del rango normal.

502. Investigación de la actividad inhibitoria de la ADN Topoisomerasa I en la búsqueda de nuevas drogas antitumorales. Alejandra Romano, Elena Mongelli, Graciela Ciccía, Jorge Coussio

Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

Debido a que la quimioterapia sistémica continúa siendo uno de los principales métodos de tratamiento contra el cáncer, existe una clara necesidad de búsqueda de nuevos agentes clínicamente eficaces. La interacción con el ADN es uno de los principales mecanismos de muerte celular mediado por drogas, entre las cuales se hallan los inhibidores de las ADN topoisomerasas. El objetivo del presente trabajo es la búsqueda de productos naturales inhibidores de la topoisomerasa I humana a partir de compuestos de acción citotóxica. Se realizó, para ello, el ensayo de citotoxicidad en células KB y el ensayo de relajación del ADN superenrollado utilizando geles de agarosa. Se observó, hasta el momento, actividad inhibitoria de la topoisomerasa I con tres compuestos de origen vegetal y siete compuestos de síntesis, sugiriendo la inhibición de esta enzima como el posible mecanismo de acción de la actividad citotóxica observada.