

medicina

BUENOS AIRES VOL. 73 Supl. III - 2013



medicina

BUENOS AIRES, VOL. 73 (Supl. III) - 2013

COMITÉ DE REDACCIÓN

Héctor O. Alonso
Juan Antonio Barcat
Damasia Becú Villalobos
María Marta E. Bracco
Eduardo L. De Vito
Samuel Finkielman
Guillermo Jaim Etcheverry
Isabel N. Kantor
Basilio A. Kotsias
Daniel A. Manigot
Jorge A. Manni
Rodolfo S. Martin
Guillermo D. Mazzolini
Isabel N. P. Miceli
Christiane Dosne Pasqualini
Rodolfo C. Puche
Viviana Ritacco
Guillermo B. Semeniuk

La tapa (ver p 7)
Adriana Leibovich
Paso del tiempo, 1996

ISSN 0025.7680

**LVIII REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Investigación Clínica**

**REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL 2013
Sociedad Argentina de Fisiología**

**XLV REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental**

20-23 de noviembre de 2013
Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

8	Programa Resumido
15	Discurso del Presidente de SAIC
17	Discurso de la Presidenta de SAFE
18	Discurso de la Presidenta de SAFIS
21	Conferencias, Simposios y Premios
91	Resúmenes de las Comunicaciones
301	Índice de autores

FARMACOEPIDEMIOLÓGIA 3

693. (283) LESIONES ORALES PRODUCIDAS POR FARMACOS NOTIFICADAS EN EL NODO REGIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL NEA

Rocha M.; Dos Santos L.; Hartman I.; Morales S.; Horna M.; Christiani J.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste.

Los fármacos, además de efecto terapéutico pueden producir Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) afectando a diversos órganos. Objetivo: Identificar y valorar las lesiones orales asociadas al uso de medicamentos. Se analizaron las notificaciones del Centro Regional de Farmacovigilancia UNNE y seleccionaron las RAM que produjeron reacciones orales (RO) clasificadas como moderadas, graves y fatales. Las notificaciones fueron analizadas por Clínica y Diagnóstico de las Reacciones Adversas de Laporte y Capella y de acuerdo al Diccionario de RAM de la OMS donde clasifican según gravedad (leve, moderada, grave y fatal), órganos y tejidos afectados y relación causa-efecto (imputabilidad). Del total de 186 RO: 81 leves, 84 moderadas, 18 graves (*edema labial* asociado a reacción anafiláctica y Síndrome de Stevens Johnson) y 2 fatales (*ulceras orales* asociadas a Stevens Johnson por lamotrigina y leflunomida). Según imputabilidad: 79 probables y 26 probadas. Se hallaron lesiones en **tejidos duros**: *pigmentación dentaria* 2 (hierro fumarato y enalapril), y en **tejidos blandos**: *edema labial* 42 (betalactámicos 13 y otros antibióticos 5; dipirona 7, ácido acetilsalicílico -AAS- 5, diclofenac 4; otros fármacos 8). *Hiperplasia gingival* 18 (fenitoína 7, nifedipina 3, amlodipina 3; ciclosporina 2; loxoprofeno 2). *Gingivorragia* 6 (loxoprofeno 2; etinilestradiol+levonorgestrel; clotrimoxazol; levofloxacina; vacuna fiebre amarilla 1 de cada una). *Ulceración de la mucosa oral* 5 (leflunomida; lamotrigina, fenitoína, venlafaxina, y metotrexato 1 de cada una). *Candidiasis* 5 (beclometasona 2; cefuroxima; eritromicina y azatioprima 1 de cada una). *Lesión necrótica en reborde alveolar* 2 (ibuprofeno y AAS). *Otras lesiones* (25). Se han detectado un número considerable de RAM orales, a predominio de moderadas, graves y fatales a las que el odontólogo debe estar alerta y capacitado para su detección precoz. Proyecto acreditado por la Secretaría General de Ciencia y Técnica-UNNE. PI: I-006-2010.

694. (341) FARMACOVIGILANCIA: REVISION DE 3704 NOTIFICACIONES Y ANALISIS DE SUS CARACTERISTICAS

Keller G.; Ponte M.; Diez R.; Girolamo G.

Segunda Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Introducción: En Argentina, la Red Nacional de Farmacovigilancia está centrada en ANMAT, y nodos periféricos. Nuestro nodo, replanteó su actividad en 2004, con un enfoque proactivo desde 2006, además del registro de notificaciones espontáneas. Métodos: Las notificaciones son incorporadas a una base de datos (SQL), y se envían a ANMAT. Describimos aquí las notificaciones recibidas (demografía y tipos de eventos notificados; reacciones adversas, falta de eficacia o falla de calidad) y el resultado de la intervención analítica del INAME, cuando la misma fue requerida. Resultados: De 2004 a 2013 se recibieron 3704 notificaciones de 3527 reacciones adversas, 149 casos de falta de eficacia y 28 fallas de calidad. La mayoría (98%) fueron obtenidas por el enfoque proactivo. De las reacciones adversas, 692 (20%) fueron serios (548 causaron internación, 98 la prolongaron, 41 peligro de vida, 1 discapacidad persistente y 4 muertes), siendo en cuanto a la severidad: 74% leves, 8% moderados y 18% severas. Las notificaciones recibidas se generaron conductas como cambio de fármaco (6%), marca comercial (1%), o dosis (7%), realización de estudios complementarios (75%), internación (17%), u tratamiento específico de un evento generado (52%). Entre las reacciones adversas fueron causadas predominantemente por fármacos antimicrobianos (29%), cardiovasculares (23%), neurológicos (15%), hormonales (9%), antineoplásicos (8%), y analgésicos (6%). Los problemas de eficacia/calidad estuvieron relacionados predominantemente a fármacos cardiovasculares

(17%), neurológicos (28%), antimicrobianos (20%), analgésicos (11%), y antineoplásicos (10%). Las muestras de notificaciones de problemas de calidad/eficacia fueron analizadas por INAME con resultado de "cumple con las especificaciones". Discusión: Los eventos adversos son una importante causa de morbimortalidad, se encuentran asociados al uso de fármacos frecuentemente prescritos y generan grandes costos para el sistema de salud.

FARMACOLOGÍA MOLECULAR 3

695. (136) LA LACTONA SESQUITERPENICA DESHIDROLEUCODINA, DESENCADENA SENESCENCIA Y APOPTOSIS EN LA MISMA CÉLULA

López L.; Costantino V.; Fernandez D.

Instituto de Histología y Embriología Mendoza. "Dr. Mario H. Burgos" (IHEM)-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

Deshidroleucodina (DhL) es una lactona sesquiterpénica del grupo de los guainolidos que promueve la acumulación de marcadores de daño al DNA en células HeLa y desencadena el ingreso de las células al estado de senescencia o apoptosis según la concentración de DhL utilizada. Nos preguntamos si DhL puede producir en la misma célula senescencia y luego apoptosis. Células HeLa se trataron con 20 μ M DhL (concentración que genera senescencia) y posteriormente con 30 μ M DhL (concentración que produce apoptosis). Se analizaron en la misma célula la presencia de signos de senescencia y apoptosis. Actividad de la enzima SA-beta-Gal con el sustrato X-Gal (indica senescencia) y reacción de Anexina V-FITC (indica apoptosis). Los experimentos se repitieron 3 veces y los resultados, media \pm SE, se compararon por análisis de la varianza. Las células incubadas con DMSO (vehículo) por 48 y 72 h, presentaron senescencia en el 20 ± 2 y $21 \pm 3\%$ respectivamente y apoptosis en el $4 \pm 0,2$ y $3 \pm 0,5\%$ respectivamente. El porcentaje de células que presentaron los dos marcadores fue de $0,1 \pm 0,01$ (a) (48 h) y $0,05 \pm 0,06$ (b) (72 h). 20 μ M DhL por 48 y 72 h produjo senescencia en el 45 ± 5 y $55 \pm 4\%$ de las células respectivamente y apoptosis en el 4 ± 1 y $6 \pm 2\%$ de las células respectivamente. Se observó que el $0,2 \pm 0,1$ (c) (48 h) y el $0,1 \pm 0,3$ (d) (72 h)% de las células presentaban los dos marcadores (para senescencia y apoptosis). El tratamiento con 30 μ M DhL por 24 h a células que habían sido incubadas previamente con 20 μ M DhL por 48 horas, produjo apoptosis en el $83 \pm 6\%$ de las células. Se determinó que el 42 ± 2 (e)% de las células en apoptosis presentaron la marcación para senescencia. Análisis estadístico entre los grupos: Sin diferencia significativa entre (a) vs (c) y (b) vs (d). Diferencia significativa de (c) vs (e) $p \leq 0,001$. Se interpreta que DhL desencadena senescencia y luego apoptosis en la misma célula.

696. (530) ADMINISTRACIÓN ORAL DE IVERMECTINA A OVINOS: ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE GLICOPROTEÍNA-P EN TEJIDOS DEL HUÉSPED Y EN EL NEMATODE HAEMONCHUS CONTORTUS

Ballent M.; Maté L.; Virkel G.; Alvarez L.; Lanusse C.; Lifschitz A.

Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN)- CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires.

Ivermectina (IVM) es un fármaco antihelmíntico ampliamente utilizado en animales de producción para el tratamiento de endo y ectoparásitos. La aparición de resistencia a esta droga ha llevado a la búsqueda de estrategias farmacológicas que permitan optimizar su eficacia terapéutica. La glicoproteína-P (gp-P) es una proteína de flujo perteneciente a la familia de transportadores celulares del tipo ABC. La interacción entre la gp-P e IVM fue demostrada en diferentes especies animales y el hombre. Por otro lado, la sobreexpresión de este transportador celular en parásitos gastrointestinales que afectan a especies ruminantes ha sido descrita como uno de los principales mecanismos de resistencia parasitaria. El

objetivo de este trabajo fue caracterizar la expresión de la gp-P en tejidos gastrointestinales de ovinos controles y tratados con IVM (0,2 y 2mg/kg), así como en especímenes del nematodo *Haemonchus contortus* recuperados de estos animales. Los animales se sacrificaron 14 días post-tratamiento, y se colectaron muestras de hígado, intestino y parásitos. La cuantificación de la expresión genética de gp-P se realizó mediante PCR en tiempo real (qPCR), utilizando tres genes de referencia. El tratamiento con IVM no modificó significativamente la expresión genética de gp-P en ninguno de los grupos tratados, y tampoco en los parásitos analizados. Estos resultados preliminares sugieren que IVM no produciría un aumento en la expresión genética de gp-P que persista durante 14 días post-tratamiento, tanto para la dosis establecida como tras la administración de una dosis 10 veces superior a la terapéutica.

697. (594) EFECTO DEL BENZNIDAZOL (BZL) SOBRE LOS NIVELES DE GLUTATION EN LA LÍNEA CELULAR HE-PÁTICA HEPG2

Perdomo V.; Rigalli J.; Ciriaci N.; Villanueva S.; Ruiz M.; Catania V.

Instituto de Fisiología Experimental (IFISE)-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

La relación entre el nivel de glutatión oxidado (GSSG) y el nivel de glutatión total (GSHt) es utilizada como una medida de estrés oxidativo. El BZL es la única droga disponible para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se ha informado que la nitrorreducción que sufre BZL en células de mamíferos puede generar estrés oxidativo. En trabajos previos, observamos que BZL aumentaba la expresión y actividad de la proteína asociada a resistencia a multidroga 2 (MRP2, encargada del flujo de glutatión oxidado y reducido, y de aniones orgánicos conjugados con glutatión) en células HepG2 y en hígado de rata. OBJETIVO: evaluar el efecto de BZL sobre los niveles intracelulares y extracelulares de glutatión como medida de estrés oxidativo en células HepG2. METODOLOGÍA: células HepG2 fueron tratadas con BZL (50; 100 y 200 μ M, 48 hs) o vehículo (controles, C). Como control positivo de estrés oxidativo las células fueron tratadas con t-butil hidropéroxido (t-BOOH, 500 μ M, 15 min). RESULTADOS: la relación intracelular GSSG/GSHt ($n=3$, $p<0.05$) aumentó en células tratadas con BZL (200 μ M) en comparación con células controles (0.201 ± 0.024 vs 0.124 ± 0.006 .) en una magnitud similar a la observada en t-BOOH (0.222 ± 0.004) indicando estrés oxidativo. La relación calculada en el medio extracelular (medio de cultivo) fue mayor para BZL (0.417 ± 0.060 vs C: 0.300 ± 0.032 y t-BOOH: 0.227 ± 0.030 ; $n=3$, $p<0.05$) sugiriendo un mecanismo adicional o exacerbado en la excreción de GSSG. La actividad de glutatión reductasa no difirió entre grupos. Análisis estadístico: ANOVA, post test de Newman-Keuls. CONCLUSIÓN: a pesar de que BZL genera estrés oxidativo, la inducción de MRP2 podría ser responsable del aumento de GSSG en el extracelular (efecto que no se observa en el grupo t-BOOH) y podría atenuar los efectos deletéreos del desbalance redox intracelular.

698. (615) LA EXPOSICIÓN PRENATAL A ANFETAMINA AFECTA LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES D2 EN NÚCLEO ACCUMBENS Y LAS RESPUESTAS CONDUCTUALES AL PSICOESTIMULANTE EN LA EDAD ADULTA: DIFERENCIAS SEXUALES

Pennacchio G.¹; Dinasso E.¹; Valdez S.^{1,2}; Soaje M.^{1,3}; Bregonzio C.⁴

Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU)-CONICET, Mendoza¹; ICB, Universidad Nacional de Cuyo²; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza³; Instituto de Farmacología Experimental de Córdoba (IFEC)-CONICET, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba⁴.

Numerosas evidencias muestran que la adicción puede ser considerada como un desorden del desarrollo, por lo que es importante el estudio de las consecuencias en la edad adulta de la exposición prenatal a drogas de abuso. Nuestro objetivo fue evaluar si la exposición a anfetamina, durante el desarrollo, induce cambios en las respuestas al psicoestimulante en la edad adulta de igual manera en machos y hembras. Para ello se usaron ratas hembras Wistar, las cuales fueron tratadas con anfetamina 2.5 mg/kg ip del día 15 al 21 de preñez. Se controló peso de las madres durante el tratamiento y de las crías al nacer. Una vez cumplidos los dos meses de edad los machos y las hembras (estro) recibieron anfetamina 0.5 mg/kg ip y se registró la actividad locomotora y la actividad vertical en un optovarimex por 60 minutos. En otro grupo de animales tratados de igual manera, se extrajeron los cerebros y se cuantificó el ARNm para el receptor dopaminérgico D2 estrechamente ligado con las respuestas neuroadaptativas a drogas de abuso. Los datos obtenidos mostraron una clara diferencia entre ambos sexos. Por un lado, los machos tratados prenatalmente con anfetamina mostraron un aumento en la actividad locomotora y en la actividad vertical con respecto a los controles que recibieron salina intra-útero. Las hembras analizadas durante el estro mostraron una respuesta opuesta tanto en la actividad locomotora como en la actividad vertical. Cuando se analizó por RT-PCR el receptor D2 en núcleo accumbens (Nac) y cuerpo estriado (CE), las hembras expuestas a anfetamina prenatal mostraron un aumento significativo en los valores de ARNm de este receptor en Nac. Mientras que los machos no presentaron ninguna diferencia en las áreas analizadas. Concluimos, que la experiencia prenatal con anfetamina produce un efecto a largo plazo tanto en hembras como en machos y que el ambiente hormonal estaría mediando las diferencias neuroadaptativas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA 3

699. (39) COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE SUJECCIÓN QUÍMICA, PROPOFOL Y DEXMEDETOMIDINA, PARA LA REALIZACIÓN DE ELECTRORETINOGRAFÍAS EN CANINOS

Del Sole M.¹; Nejamkin P.¹; Sande P.²

Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN)- CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires y Hospital Escuela Pequeños Animales, Facultad Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires¹; Laboratorio de Neuroquímica Retiniana y Oftalmología Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires².

La electroretinografía (ERG) es un estudio de rutina en la oftalmología veterinaria. Requiere de la inmovilización de los animales y los ojos centrados por un tiempo aproximado de 10 min. Las drogas utilizadas para tal fin pueden afectar el registro electroretinográfico y poner en riesgo la vida del paciente. El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de diferentes drogas sedativas y anestésicas sobre un protocolo corto de ERG. Para ello se utilizaron 4 perras mestizas castradas ingresadas al Hospital Escuela de Pequeños Animales (FCV-UNCPBA) para su esterilización. Siguiendo un diseño cruzado se registraron y analizaron las latencias y amplitudes de las ondas a y b de los ERG (fotópico, escotópico y mixto) bajo dos protocolos de sujeción química, propofol y dexmedetomidina. La latencia de la onda a y la amplitud de la onda b fueron menores en los ERG escotópicos y mixtos de los animales tratados con propofol en comparación con los tratados con dexmedetomidina ($p < 0,05$). Se concluye que el uso de la dexmedetomidina es una alternativa válida para la realización de ERG en caninos debido a que la menor depresión neuronal que provoca conlleva a amplitudes electroretinográficas mayores que facilitarían la comparación entre tratamientos y a una mayor seguridad de trabajo con un menor riesgo de vida del paciente.