

# 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

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

agente formador de matriz en la fórmula siempre se correlacionó con un efecto reservorio ( $Q_{2hsControl}$ :95%,  $Q_{2hsMH}$ :40% y  $Q_{2hsML}$ :20%). ML presentó un claro retraso en la aparición de la Concentración Máxima ( $8.00 \pm 0.00$ hs), en comparación con los comprimidos Control y MH que presentaron perfiles acordes a una liberación inmediata sin diferencias significativas entre sí, con tiempos máximos cercanos a 4 hs. Los valores elevados de Área Bajo la Curva para Control y MH fueron atribuidos a una absorción masiva de RBZ en períodos tempranos post-administración.

**461. (432) INCREMENTO METABÓLICO COMO BASE DE LA RESISTENCIA A ALBENDAZOLE EN FASCIOLA HEPÁTICA**

Ceballos L.<sup>1</sup>; Canton C.<sup>1</sup>; Moreno L.<sup>1</sup>; Sanabria R.<sup>2</sup>; Lanusse C.<sup>1</sup>; Álvarez L.<sup>1</sup>

*Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN)-CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil<sup>1</sup>; CEDIVE, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata<sup>2</sup>.*

*Fasciola hepatica* es un parásito trematodo responsable de la fasciolosis. La principal herramienta para el control de *F. hepatica* es el uso de fármacos fasciolicidas. Sin embargo, su uso frecuente condujo al desarrollo de resistencia. Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la misma pueden resultar de cambios en la molécula blanco, en los mecanismos de absorción/eflujo así como en el metabolismo del fármaco. El objetivo del presente estudio fue comparar la capacidad metabólica de cepas de *F. hepatica* susceptibles (INTA) y resistentes (CEDIVE) a albendazole (ABZ), bajo condiciones *ex vivo*. Especímenes adultos de *F. hepatica* (n=5) provenientes de animales artificialmente infectados, fueron incubados (37°C) en presencia de ABZ (5 nmol/mL) durante 45 min. La presencia de metabolitos en el material parasitario se evaluó por HPLC. ABZ droga madre fue la única molécula cuantificada ( $1.5 \pm 0.3$  µg/g) en la cepa INTA (susceptible). Sin embargo, en la cepa CEDIVE (resistente a ABZ) se detectaron concentraciones del metabolito albendazole sulfóxido ( $1.07 \pm 0.6$  µg/g). De acuerdo a los resultados obtenidos, el incremento metabólico podría ser uno de los mecanismos implicados en la resistencia a ABZ.

**462. (509) FARMACOCINÉTICA DE DIGOXINA EN PLASMA Y HUMOR VÍTREO LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN INTRA-VÍTREA EN CONEJOS**

Buitrago E.<sup>1</sup>; Winter U.<sup>2</sup>; Laurent V.<sup>2</sup>; Williams G.<sup>2</sup>; Asprea M.<sup>2</sup>; Rodio A.<sup>2</sup>; Rubinstein M.<sup>2</sup>; Chantada G.<sup>2</sup>; Bramuglia G.<sup>1</sup>; Schaiquevich P.<sup>2</sup>

*Catedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires<sup>1</sup>; Hospital de Pediatría "Prof. Juan P. Garrahan", Buenos Aires<sup>2</sup>.*

La administración intra-vítrea (AIV) de quimioterapia surgió nuevamente luego de 40 años de los primeros intentos en el tratamiento local del retinoblastoma (Rb). Potencialmente permitiría aumentar la biodisponibilidad ocular del fármaco dirigido contra el tumor en el vítreo y en la retina con mínima exposición sistémica. En la búsqueda de drogas aprobadas y comercializadas para otras patologías pero con actividad antitumoral contra Rb, los cardenolidos demostraron actividad *in vitro* e *in vivo* comparables a drogas tradicionalmente utilizadas como la vincristina y el etoposido. Dado el estrecho margen terapéutico de los cardenolidos, es necesario evaluar la farmacocinética luego de la administración local-ocular y su relación con la exposición sistémica. Así, el objetivo del presente trabajo fue caracterizar la farmacocinética (PK) de la digoxina en sangre y en humor vítreo (HV) luego de su AIV en conejos. Una dosis única de 11 µg de DX se administró por vía intra-vítrea en un ojo de conejos albinos. Se obtuvieron 3 muestras de sangre periférica de cada animal y sólo una muestra de humor vítreo y retina a distintos tiempos. Las muestras de sangre se cuantificaron por enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA) y las restantes por HPLC. La exposición de digoxina en HV y plasma fue de AUC (0-48): 33.2 ug\*h/ml y 12.6 ng\*h/ml, respectivamente. La concentración máxima en la

retina se observó luego de 0.25h post-inyección decayendo a niveles no cuantificables luego de 16 horas. La exposición a digoxina en HV, luego de su AIV, fue aproximadamente 2600 veces la exposición sistémica. Las concentraciones plasmáticas halladas fueron  $\leq$  a la concentración inferior del rango terapéutico a todos los tiempos evaluados. La farmacocinética de digoxina luego de su administración intra-vítrea es favorable con potencial traslación a la terapéutica del retinoblastoma.

**463. (559) RELEVANCIA DE BCRP EN LA FARMACOCINÉTICA DE ZIDOVUDINA Y SU CONSECUENCIA SOBRE LA GENOTOXICIDAD EN HÍGADO FETAL DE RATA**

Minoia J.<sup>1</sup>; Filia M.<sup>1</sup>; Di Gennaro S.<sup>1</sup>; Copello G.<sup>2</sup>; Díaz L.<sup>2</sup>; Rubio M.<sup>1</sup>; Peroni R.<sup>1</sup>

*Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA)-CONICET-Universidad de Buenos Aires<sup>1</sup>; Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA)-CONICET-Universidad de Buenos Aires<sup>2</sup>.*

Se ha demostrado que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH zidovudina (AZT) pero no la lamivudina (3TC) es sustrato del transportador de eflujo BCRP, que restringe el pasaje de xenobioticos al feto. Dado que hemos observado que BCRP se expresa también en hígado fetal, nuestro objetivo es analizar si BCRP modula la acumulación de AZT en este tejido y en consecuencia disminuye su genotoxicidad con respecto a 3TC. Métodos: Se administraron dosis de 60 mg/kg de AZT ó de 30 mg/kg de 3TC p.o. una vez al día durante 10 días a ratas hembra Sprague-Dawley preñadas. El día 21 de preñez, se extrajeron los hígados fetales y se determinó la expresión de la proteína de BCRP mediante Western-Blotting y la genotoxicidad mediante electroforesis en gel de células individuales, las células se estratificaron en una escala de 1 a 5 en orden creciente de daño. Para analizar la distribución de AZT se administró una dosis i.v. 60 mg/kg de AZT en la rata anestesiada en presencia, o no, del inhibidor selectivo de BCRP gefitinib (GFT, 60 mg/kg p.o., 2 h antes) y se extrajeron los fetos a distintos tiempos, se cuantificó la droga por HPLC-UV. Resultados: Un aumento significativo de la expresión de BCRP en hígado fetal se observó en el grupo AZT ( $p < 0,05$ ), sin cambios en el grupo 3TC. Ambos tratamientos causaron daño genotóxico, pero el número de células de clase 5 fue significativamente mayor en el grupo 3TC comparativamente con AZT ( $p < 0,05$ ). Además, la acumulación de AZT en hígado fetal disminuyó significativamente luego del tratamiento crónico con la droga ( $p < 0,05$ ) y este proceso fue revertido en presencia de GFT ( $p < 0,05$ ). Se sugiere que AZT es sustrato de BCRP en hígado fetal de rata y que la exposición crónica a esta droga en la rata preñada genera una sobreexpresión del transportador en el tejido que restringe la acumulación de AZT y esto protegería contra la genotoxicidad de la droga, a diferencia de lo que ocurre con 3TC.

**464. (590) RADIOFARMACOCINÉTICA DE LA DISTRIBUCIÓN BIOLÓGICA DEL RADIOFÁRMACO 99mTc-SESTAMIBI**

Leonardi N.; Tesan F.; Salgueiro M; Zubillaga M.

*Laboratorio de Radioisótopos, Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

Objetivo: Evaluar la cinética de captación del <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi a distintos tiempos para poner a punto una metodología que permita evaluar la distribución biológica del radiofármaco en animales de experimentación. Materiales y métodos: 10 ratas de la cepa Sprague Dawley de entre 200 y 250 g y sometidas a un ayuno previo de 3 horas, luego de las cuales se les restituyó la comida, fueron divididas en 3 grupos acorde con el tiempo de biodistribución (BD) a evaluar, 1 hora (n=3), 2 horas (n=3) y 3 horas (n=4). Una formulación comercial de Sestamibi se marcó con <sup>99m</sup>Tc según los lineamientos del prospecto del proveedor. Posteriormente se efectuó el control de calidad según los lineamientos de USP y mediante partición con solvente. Se les administró entre 900 y 950 µCi del radiofármaco por vía endovenosa a cada uno de los animales. Al alcanzarse el tiempo de BD en estudio, los animales fueron sacrificados. Se efectuó la disección de corazón, hígado, intestinos y estómago. Los resultados se expresaron como% de