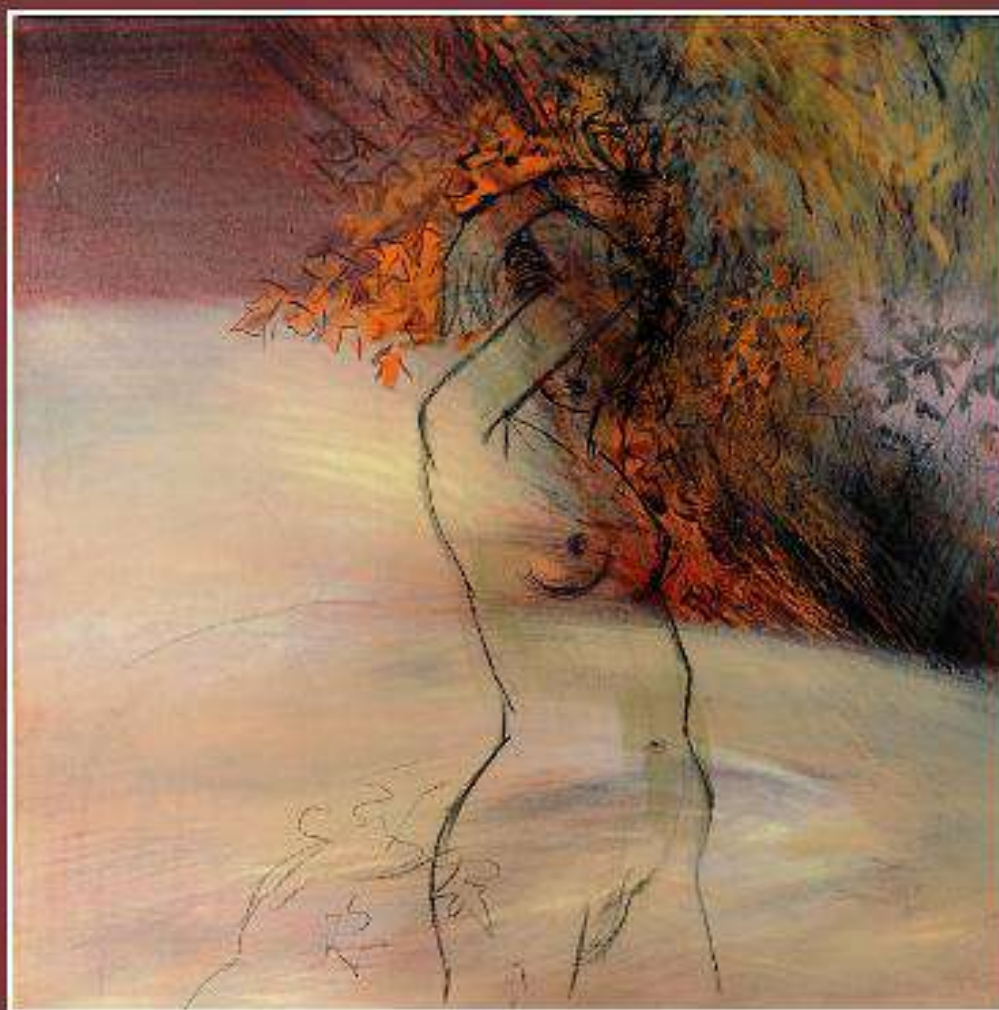


medicina

BUENOS AIRES VOL. 70 SUPL. II - 2010

70° Aniversario



La diabetes mellitus II es una patología de alta prevalencia que ocasiona un gasto importante al sistema de salud. En nuestras investigaciones previas hemos encontrado que la adherencia a los fármacos hipoglucemiantes orales (HO) en los pacientes del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, estimada como tasa de posesión (TP), ha sido insuficiente respecto de las tasas esperables; el control glicémico en este grupo poblacional también ha sido muy deficitario. El objetivo de este trabajo fue valorar el número de prescriptores médicos intervinientes y su posible relación con el control de la enfermedad. Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal. Se relevó toda la información contenida en las prescripciones que dieron lugar a la dispensación de HO desde la Oficina de Farmacia a los pacientes diabéticos ambulatorios durante el año 2008. Se obtuvieron los datos del control de glicemia para estos pacientes a partir de la base de datos del Laboratorio Central. Se consideraron sólo aquellos pacientes que presentaron una TP para cualquiera de los HO utilizados mayor a 0,5. Para el análisis estadístico se usó el programa EpiInfo 3.2.2. En el análisis inferencial se consideró significativo $p < 0,05$. Resultados ($n=130$): prescriptores/paciente (media \pm SEM): $3,12 \pm 0,18$; el 43,8% (IC 95%: 35,2-52,8%) de los pacientes presentó uno o dos prescriptores (P_{1-2}) y el 56,2% (IC 95%: 47,2-64,8%) presentó de 3 a 11 (P_{3+}). El mayor número de prescriptores P_{3+} se asoció significativamente con pacientes con diagnóstico de HTA (OR = 2,61; $p=0,01$) y, aunque sin significancia estadística, con valores de glicemia >120 mg% (OR=2,18; $p=0,09$). Restringir la prescripción de HO a los médicos responsables de la atención de la diabetes podría contribuir a un mejor control de la enfermedad y sus complicaciones. Es importante coordinar los esfuerzos de las distintas especialidades médicas para evitar la dispersión en el control médico de la patología de base.

149. (487) BENCIDAMINA INHIBE LA SULFOXIDACIÓN ENANTIOSELECTIVA DEL ANTIHELMÍNTICO ALBENDAZOLE A NIVEL HEPÁTICO EN OVINOS.

Virkel G.¹; Maté L.²; Lifschitz A.³; Ballent M.⁴; Sallovit J.⁵; Fariás C.⁶; Lanusse C.⁷
Laboratorio de Farmacología FCV UNCPBA CONICET^{1 2 3 4 6 7}; *Laboratorio de Farmacología FCV UNCPBA CPBA*⁵
 gvirkel@vet.unicen.edu.ar

El antihelmíntico albendazole (ABZ) experimenta un intenso metabolismo hepático en rumiantes. Los sistemas enzimáticos citocromo P450 (CYP) y flavin-monooxigenasa (FMO) participan en la S-oxidación de este fármaco, originando un metabolito sulfóxido (ABZSO) más polar y menos activo. La interferencia de ambas vías metabólicas podría ser una herramienta útil para retardar el metabolismo y la eliminación de ABZ. La bencidamina (BCDM) es una droga con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, sustrato del sistema FMO. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto inhibitorio de BCDM sobre la biotransformación de ABZ. Se incubaron microsomas hepáticos ovinos con ABZ (100 μ M) en ausencia (incUBAiones control) y en presencia de BCDM (12.5-1000 μ M). Se cuantificó la formación de ABZSO (HPLC fase reversa) y la de sus dos enantiómeros (-) ABZSO y (+) ABZSO (HPLC quiral). Se compararon las CI50 de BCDM y del sustrato/inhibidor clásico de FMO metimazole (MTZ). Utilizando un "pool" de microsomas se observó inhibición de la actividad específica FMO-dependiente (S-oxidación de MTZ) en presencia de BCDM a 750 μ M (Clint=53.2 mL/min*mmg) en comparación con el control (Clint=95 mL/min*mg). La CI50 de BCDM para la formación de ABZSO fue significativamente mayor (48 ± 5 μ M, $p=0.0004$) que la obtenida en presencia de MTZ (18 ± 4 μ M). Esto indica que BCDM es un inhibidor metabólico 2.67 veces más débil que MTZ. La CI50 de BCDM para la producción del enantiómero (+) ABZSO (reacción catalizada principalmente por FMO) fue 39 ± 2 μ M, resultando un 97 % menor ($p=0.038$) a la observada para la formación CYP-dependiente de (-) ABZSO (290 ± 141 μ M). Se corrobora así la mayor eficacia de BCDM para inhibir la S-oxidación de ABZ vía FMO. BCDM fue 2.44 veces más débil ($p < 0.0001$) que MTZ para inhibir la formación de (+) ABZSO. Estos resultados contribuyen a la búsqueda de herramientas farmacológicas para mejorar la disponibilidad y la eficacia antiparasitaria de ABZ en ovinos.

lógicas para mejorar la disponibilidad y la eficacia antiparasitaria de ABZ en ovinos.

150. (490) FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE VANCOMICINA EN NEONATOS

Porta A.¹; Bernabeu E.²; Travaglianti M.³; Castro G.⁴; Licciardone N.⁵; Guido Cáceres P.⁶; Niselman V.⁷; Schaiquevich P.⁸
*FFyB, UBA; ICI, UNGS*¹; *Área de Farmacia, Hospital de Pediatría JP Garrahan*^{2 3 6}; *Servicio de Neonatología, Hospital de Pediatría JP Garrahan*⁴; *Laboratorio, Hospital de Pediatría JP Garrahan*⁵; *Cátedra de Matemática, FFyB, UBA*⁷; *CONICET; Unidad de Farmacocinética, Hospital de Pediatría JP Garrahan*⁸
 hugporta@yahoo.com.ar

La farmacocinética poblacional tiene como objetivo la caracterización de la farmacocinética y el ajuste posológico individualizado y óptimo en la población particular. Para ello se elaboran modelos matemáticos que seleccionan un conjunto de co-variables explicativas que se relacionan con los parámetros farmacocinéticos individuales y permiten finalmente, adecuar el régimen de administración según las necesidades individuales del paciente. Este trabajo tiene como objetivo desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de vancomicina en neonatos para contribuir a la mejora en la dosificación de pacientes. Para ello se creó una base de datos de pacientes neonatos tratados con vancomicina que consta de 612 dosis de niveles de vancomicina en el pico y el valle, luego de una infusión de 1 hora correspondientes a 207 pacientes a partir de registros del Servicio de Neonatología del Hospital JP Garrahan. El análisis de covariables incluye: variables antropométricas (peso; sexo; peso al nacer; edad postnatal, gestacional y postgestacional; estatura; perímetro craneal), bioquímicas (concentración de creatinina, bilirrubina, uremia, hematocrito), clínicas (patologías, apgar) y medicación concomitante. La población analizada consta de una edad gestacional de 34 semanas (23-41); creatinina sérica: 0.49 mg/dl (0.13-5.24) [0.13-5.24], mediana: 0.49 mg/dl). El análisis preliminar del modelo básico en una subpoblación de 50 pacientes se obtuvo un clearance de 145 ml/h (SE=14.4) y un volumen de distribución de 1.8 litros (SE:0.23) con coeficientes de variación interindividual del 66 y del 52 %, respectivamente. Dada la alta variabilidad observada, se realizará un análisis de las covariables que expliquen dicha variabilidad para optimizar la terapéutica de los pacientes.

151. (560) EFECTO DEL AYUNO PRE-TRATAMIENTO EN LA DISPOSICIÓN PLASMÁTICA DE ALBENDAZOLE EN GALLINAS

Bistoletti M.¹; Moreno Torrejon L.²; Riva O.³; Alvarez L.⁴; Lanusse C.⁵
Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil; CONICET^{1 4 5}; *Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil*; *CONICET*²; *Estación experimental INTA Balcarce, Argentina*³
 bistoletti@vet.unicen.edu.ar

Albendazole (ABZ) es un antihelmíntico benzimidazole ampliamente utilizado en medicina veterinaria. A pesar de que su uso no está aprobado en avicultura, se utiliza para el control de endoparásitos en aves reproductoras. El ayuno pre-tratamiento, es una práctica recomendada en rumiantes para incrementar la biodisponibilidad de este fármaco. Sin embargo, no existen datos sobre la cinética plasmática de ABZ en aves y el efecto que sobre esta pueda tener el ayuno de los animales previo al tratamiento. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto del ayuno en la cinética plasmática de ABZ y sus metabolitos, albendazole sulfóxido (ABZSO) y albendazole sulfona (ABZSO₂), tras su administración oral en gallinas. Doce (12) gallinas *Plymouth Rock* fueron divididas en dos grupos ($n=6$), Grupo Ayuno, los animales fueron sometidos a un ayuno pre-tratamiento de 12 horas, Grupo Control, los animales fueron alimentados *ad libitum*. Todos los animales fueron tratados con una dosis única de ABZ (10 mg/kg)

por vía oral. Muestras de sangre fueron tomadas hasta las 48 horas post-tratamiento. Las concentraciones de ABZ/metabolitos en plasma fueron cuantificadas por HPLC. En ambos grupos se cuantificó en plasma ABZ, ABZSO y ABZSO₂. Los valores de Cmax para ABZSO y ABZSO₂ en el Grupo Ayuno (1.42 ± 0.27 y 0.42 ± 0.10 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente) fueron similares ($P > 0.05$) a los observados en el Grupo Control (1.43 ± 0.40 y 0.47 ± 0.08 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente). Similares resultados fueron observados en el ABC, donde para ABZSO se obtuvieron valores de 10.7 ± 2.31 $\mu\text{g.h/ml}$ (Grupo Ayuno) y 11.9 ± 3.63 $\mu\text{g.h/ml}$ (Grupo Control). En conclusión, un período de ayuno de 12 h previo al tratamiento, no modifica la cinética plasmática de ABZ/metabolitos tras su administración oral en gallinas.

METABOLISMO Y NUTRICION 2

152. (52) LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO ALFA-LIPOICO REVIERTE EN FORMA PARCIAL LAS ALTERACIONES METABÓLICAS QUE PRESENTAN LAS RATAS ALIMENTADAS CON UNA DIETA RICA EN FRUCTOSA.

Reyes Toso C.¹; Ricci C.²; Lapresa S.³; Reyes-toso M.⁴; Vigliante P.⁵; Linares L.⁶

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA¹
2 3 4 5 6*

creyestoso@intramed.net

Las ratas alimentadas con una dieta rica en fructosa desarrollan un cuadro hipertensivo que se acompaña de alteraciones metabólicas en las que se destacan la dislipidemia y la resistencia insulínica. Este cuadro guarda semejanza con el síndrome metabólico que se observa en el ser humano. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados se ha sugerido que las especies reactivas del oxígeno podrían desempeñar un papel importante. En este trabajo se han estudiado los efectos de la administración prolongada (20 semanas) por vía oral, del ácido alfa-lipoico -AL- de conocido efecto antioxidante, sobre la presión arterial sistólica -PAS- y diversas variables metabólicas. Las ratas se dividieron en dos grupos ($n=16$ c/u): a) dieta estándar -DE-, b) DE + fructosa al 10% (F10%), y en subgrupos: 1- sin AL, -C- ó F10%; 2- con AL 50 mg/día, -C-AL- ó F10%-AL-. Se controlaron: la PAS, glucemia, prueba de tolerancia oral a la glucosa -PTOG-, triglicéridos -TG-, colesterol total -CT-, insulinemia -Ins- y las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico -TBARS- tanto en plasma como en homogenatos de corazón e hígado. La administración de F10% aumentó en forma significativa -ANOVA- la PAS ($P < 0.001$), los TG ($P < 0.001$), el CT ($P < 0.01$), los TBARS ($P < 0.001$), la Ins ($P < 0.001$) y alteró la PTOG ($P < 0.001$). Los TBARS en corazón e hígado también aumentaron significativamente -Test "t" Student ($P < 0.01$ y 0.001). La administración de AL en las ratas con F10% en la dieta, revirtió el incremento de los TBARS y del CT ($P > 0.05$ vs C y C-AL), y disminuyó el aumento de la PAS y de los TG (one way ANOVA $P < 0.01$). La PTOG y la Ins no experimentaron modificaciones significativas con respecto al grupo que sólo recibió F10%. Estos resultados muestran que el AL administrado crónicamente es capaz de contrarrestar parcialmente algunas de las alteraciones que presentan las ratas que reciben una dieta con F10%. Se postula que al menos en parte dicho efecto estaría vinculado a su acción anti-oxidante

153. (59) EFECTOS DEL FENOFIBRATO SOBRE PARÁMETROS METABÓLICOS Y PROSTANOIDES VASCULARES EN EL SÍNDROME METABÓLICO EXPERIMENTAL EN RATAS

Borrioni J.¹; Carranza A.²; Peredo H.³; Donoso A.⁴; Boudou S.⁵; Puyó A.⁶

*Facultad de Farmacia y Bioquímica¹; Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CONICET²; Cátedra de Farmacotecnia I, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CONICET³; Cátedra de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Morfología JJ Naón, Facultad de Medicina (UBA)⁴; Instituto de Morfología JJ Naón, Facultad de Medicina (UBA)⁵
jennifer_solange@yahoo.com.ar*

El receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR)á, perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares activados por ligando, regula la expresión de enzimas de oxidación de ácidos grasos. Sus ligandos, los fibratos, se utilizan para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. La sobrecarga de fructosa (F) provoca en la rata hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial, un cuadro comparable al síndrome metabólico humano. Previamente encontramos modificaciones en la producción vascular de prostanoideos (PR) en este modelo. Nuestro objetivo fue estudiar el efecto del tratamiento con fenofibrato (FB) sobre parámetros metabólicos y la producción de PR en aorta y lecho mesentérico (LM) en animales con sobrecarga oral de F. Se utilizaron 4 grupos de ratas Sprague-Dawley macho: C ($n=6$), dieta normal; F ($n=6$), F al 10% P/V para beber; C-FB ($n=5$), FB 30 mg/kg/día; y F-FB ($n=5$), ambos tratamientos. A las 9 semanas los animales se sacrificaron y las aortas y los LM se incubaron y los PR liberados se midieron por HPLC. La F incrementó la trigliceridemia (mg/dl, 231 ± 28 vs. C: 50 ± 3 , $p < 0.005$); cuyos niveles bajaron con FB (104 ± 6 vs. F, $p < 0.001$); la glucemia no se modificó (mg/dl, F: 94 ± 4 ; C: 78 ± 17 ; C-FB: 80 ± 20 ; F-FB: 146 ± 21 , NS). Se detectaron prostaglandinas (PG) F₂α y E₂, así como PG 6-cetoF₂α, tromboxano (TX) B₂, metabolitos de prostaciclina (PGI₂) y TXA₂. F disminuyó los PR vasodilatadores PGI₂ en aorta (ng PR/mg tejido, F: 74 ± 12 vs. C: 192 ± 20 , $p < 0.001$) y PGE₂ en LM (F: 28 ± 8 vs. C: 93 ± 12 , $p < 0.001$). El FB previno estas alteraciones: PGI₂ (F-FB: 143 ± 23 vs. F, $p < 0.05$); PGE₂ (F-FB: 102 ± 9 vs. F, $p < 0.01$). No se modificó la liberación de los PR vasoconstrictores PGF₂α y TXA₂. Se concluye que el tratamiento con FB, además de su conocido efecto beneficioso sobre el nivel de triglicéridos plasmáticos, previene el desbalance en la producción vascular de PR causado por el síndrome metabólico experimental por sobrecarga de fructosa en la rata.

154. (61) LA ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA E JUNTO CON ÁCIDO ALFA-LIPOICO REVIERTE EL INCREMENTO DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y ALGUNAS ALTERACIONES METABÓLICAS QUE PRESENTAN LAS RATAS ALIMENTADAS CON UNA DIETA RICA EN FRUCTOSA.

Linares L.¹; Wallinger M.²; Planells F.³; Reyes-toso M.⁴; Balzer R.⁵; Rodríguez R.⁶; Reyes Toso C.⁷

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina UBA¹
2 3 4 5 7; Cátedra de Fisiología y Biofísica Facultad de Medicina USAL⁶
lauramlinares@yahoo.com.ar*

Una dieta rica en fructosa desarrolla en las ratas un cuadro con hipertensión arterial sistólica, dislipidemia, intolerancia a los carbohidratos y resistencia insulínica que guarda similitudes con el síndrome metabólico que se observa en el hombre. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados se considera que el estrés oxidativo podría jugar un papel importante. En este trabajo se han estudiado los efectos de la administración prolongada (20 semanas) por vía oral, de vitamina E -VE- en forma simultánea con ácido alfa-lipoico -AL- (ambos con efecto anti-oxidante), sobre la presión arterial sistólica -PAS- y diversas variables metabólicas. Las ratas se dividieron en dos grupos ($n=16$ c/u): a) dieta estándar -DE-, b) DE + fructosa al 10% (F10%), y en subgrupos: 1- sin VE+AL, -C- ó F10%; 2- con VE+AL 50 mg/día, -C-VE+AL- ó F10%-VE+AL. Se controlaron: la PAS, glucemia, prueba de tolerancia oral a la glucosa -PTOG-, triglicéridos -TG-, colesterol total -CT- y las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico -TBARS- tanto en plasma como en homogenatos de corazón e hígado. La administración de F10% aumentó en forma significativa -ANOVA- la PAS ($P < 0.001$), los TG ($P < 0.001$), el CT ($P < 0.01$), los TBARS ($P < 0.001$) y alteró la PTOG ($P < 0.001$). Los TBARS en corazón e hígado también aumentaron significativamente -Test "t" Student ($P < 0.01$ y 0.001). La administración de VE+AL con F10% en la dieta, revirtió el incremento de la PAS, los TBARS y del CT ($P > 0.05$ vs C y C-VE+AL), y disminuyó el aumento de los TG y de la glucemia durante la PTOG (one way ANOVA $P < 0.01$ y $P < 0.05$). Estos resultados muestran que la administración crónica simultánea de VE+AL es capaz de contrarrestar el incremento de la PAS y algunas de las alteraciones metabólicas que presentan