



**REUNION ANUAL  
DE LA SOCIEDAD ARGENTINA  
DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL - 2011**

**2 al 4 de Noviembre de 2011**

**TUCUMAN, ARGENTINA**

B3-25

**VARIABLES HEMODINÁMICAS DURANTE LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA DE ISOFLURANO EN CANINOS EN DOS HORARIOS DIFERENTES**

Tarragona, L.; Otero, P.; Zaccagnini, A.; Ambros, L.; Rovati, O.; Ceballos, M.; Fuensalida, S.; Reuelto, M.

Farmacología y Anestesiología, Facultad Ciencias Veterinarias, UBA. Chorroarín 280 CABA. Itarragona@fvvet.uba.ar.

Comparar la frecuencia cardíaca (FC); presión arterial invasiva sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) y diferencial de temperatura central-periférica ( $\Delta T$ ), durante la determinación de la concentración alveolar mínima de isoflurano ( $CAM_{iso}$ ) en caninos, en dos horarios diferentes. Se hicieron tres mediciones sucesivas de  $CAM_{iso}$  a 6 Beagle adultos, a las 9.00 y 21.00 h aplicando un estímulo eléctrico (50 Hz, 20 mA). Las variables se registraron mediante monitor multiparamétrico para las respuestas "positiva" y "negativa" y se analizaron mediante ANOVA (positivas y negativas, día vs noche, primera vs última medición), test de Tukey como post ANOVA. Los valores registrados se encontraron dentro de los rangos fisiológicos. No se encontraron diferencias para respuesta negativa en FC, PAS y PAM, mientras que para la respuesta positiva los valores registrados durante el día se incrementaron significativamente ( $p < 0.05$ ) en la última medición. PAD y  $\Delta T$  no mostraron diferencias significativas.

Durante la determinación de la  $CAM_{iso}$  en caninos, las mediciones sucesivas y el horario de administración sólo afectaron FC, PAS y PAM durante la fase positiva diurna

B3-26

**CORTES LAMINARES DE TEJIDO (TISSUE SLICES): UNA ALTERNATIVA PARA ESTUDIAR EL METABOLISMO *IN VITRO* DE FÁRMACOS DE USO VETERINARIO.**Herrera del Mestre, M.<sup>(1,4)</sup>; Virkel G.<sup>(1,3)</sup>; Larsen, K.<sup>(2,3)</sup>; Maté, M.L.<sup>(1,3)</sup>; Lifschitz, A.<sup>(1,3)</sup>; Lanusse C.<sup>(1,3)</sup>.<sup>(1)</sup> Lab. Farmacología (FCV-UNCPBA) <sup>(2)</sup> Lab. Biología (FCV-UNCPBA) <sup>(3)</sup> CONICET. <sup>(4)</sup> CICPBA.

e-mail: gvirkel@vet.unicen.edu.ar

Existen diferentes técnicas *in vitro* para estudiar el metabolismo de xenobióticos. Los cortes laminares de tejido de alta precisión (tissue slices) ganaron popularidad a partir del desarrollo de los micrótomos (slicers) tipo Krumdieck®. Estos aparatos funcionan sumergidos en un buffer refrigerado y oxigenado y permiten obtener láminas de tejidos (hígado, riñón, etc.) de tamaño y espesor regular. El objetivo del presente trabajo fue validar la metodología para obtener e incubar cortes laminares de tejido hepático de rata utilizando un micrótomos Brendel/Vitron®. Cortes de 8 mm (diámetro) por 250-300  $\mu m$  (espesor) fueron incubados durante 24 h con el fármaco antiparasitario albendazole (ABZ) en el medio de cultivo E de Williams y dentro de un incubador dinámico (Vitron®) bajo una atmósfera de  $O_2/CO_2$  (95/5). Se obtuvieron muestras del medio de cultivo a las 0, 4, 8, 11 y 24 h para el análisis por HPLC. Se determinó la viabilidad de los cortes por histopatología y cuantificando la actividad lactato deshidrogenasa en el medio de cultivo. Las tasas de formación de los metabolitos ABZ-sulfóxido ( $1.15 \pm 0.16$  nmol/h) y ABZ-sulfona ( $0.23 \pm 0.07$  nmol/h) fueron lineales hasta las 24 h de incubación. Mediante el empleo de esta técnica es posible prolongar la viabilidad del tejido hepático manteniendo la arquitectura tisular. Esto representa una ventaja con respecto a otras técnicas *in vitro* permitiendo una representación más adecuada de los procesos metabólicos que se producen *in vivo*.

B3-27

**EXPRESIÓN GENÉTICA Y ACTIVIDAD METABÓLICA DEL CITOCROMO P4503A A NIVEL HEPÁTICO EN OVINOS: EFECTO DE LA DEXAMETASONA COMO AGENTE INDUCTOR.**Maté L.<sup>(1)</sup>; Virkel G.<sup>(1)</sup>; Ballent M.<sup>(1)</sup>; Lifschitz A.<sup>(1)</sup>; Sallovitz J.<sup>(1,2)</sup>; Herrera del Mestre, M.<sup>(1,3)</sup>; Lanusse C.<sup>(1)</sup>.<sup>(1)</sup> Laboratorio Farmacología (FCV-UNCPBA) <sup>(2)</sup> CONICET,<sup>(3)</sup> CICPBA. ARGENTINA.

e-mail: mlmate@vet.unicen.edu.ar

Las enzimas del sistema citocromo P450 (CYP) se expresan en forma constitutiva. Numerosos factores modulan sus niveles de expresión y/o sus actividades metabólicas. La dexametasona (DEX) es comúnmente utilizada para estudiar diferentes mecanismos de expresión de genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto de la administración repetida de DEX (7 días a razón de 3 mg/kg/día) sobre la expresión y la actividad metabólica de la subfamilia CYP3A en el hígado de ovinos, como así también la expresión de los factores de transcripción presumiblemente involucrados en la regulación de la expresión de esta subfamilia. La expresión genética de la isoenzima CYP3A28-like y de los factores de transcripción (GR, CAR, PXR y RXR $\alpha$ ) se estudió a través de la cuantificación de los mensajeros específicos mediante Real Time PCR. La cuantificación de la proteína se realizó mediante inmunoblotting y las actividades metabólicas microsomales CYP3A-dependientes se analizaron utilizando sustratos específicos. El tratamiento crónico con DEX incrementó (195-310 %,  $p < 0.01$ ) las actividades metabólicas CYP3A-dependientes. Esto se correlacionó con un incremento en los niveles de expresión del ARNm específico (267 %,  $p < 0.01$ ) y en el contenido de proteína (34 %,  $p < 0.05$ ). El tratamiento con DEX duplicó los niveles de expresión del factor de transcripción RXR $\alpha$  ( $p < 0.001$ ). Se concluye que la DEX es un agente inductor de la subfamilia CYP3A en ovinos. Los mecanismos moleculares responsables de esta modulación continúan bajo estudio en nuestro laboratorio.

B3-28

**DISPOSICIÓN PLASMÁTICA Y RESIDUOS TISULARES TRAS LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE OXFENDAZOLE EN CERDOS**Moreno L.<sup>1</sup>, Farias C.<sup>1</sup>, Lanusse C.<sup>1</sup>, Donadeu M.<sup>3</sup>, Domingue G.<sup>3</sup>, Lopez T.<sup>2</sup>, García H.<sup>2</sup>, Gonzalez A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil; CONICET, Argentina.<sup>2</sup>Laboratorio de Medicina Preventiva, Facultad de Veterinaria, USAM, Lima, Peru. <sup>3</sup>GALVmed, Doherty Building, Pentlands Science Park, Bush Loan, Edinburgh.

Imoreno@vet.unicen.edu.ar

Se ha demostrado que la administración de oxfendazole (OFZ) a la dosis de 30 mg/kg es eficaz para el control de la cisticercosis en cerdos. Sin embargo, no se ha estudiado en esta especie el comportamiento farmacocinético y el perfil de residuos tisulares de OFZ a dicha dosis. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar la disposición plasmática y los residuos tisulares de OFZ y sus metabolitos, fenbendazole (FBZ) y FBZ-sulfona (FBZSO<sub>2</sub>), tras su administración oral de OFZ en cerdos, a efectos de establecer el periodo de retirada. Veinticuatro (24) cerdos se trataron con una dosis oral de OFZ (Synanthic®, 30 mg/kg). Se tomaron muestras de sangre hasta las 240 h post-tratamiento. Cuatro (4) animales se sacrificaron a los 3, 5, 7, 10, 15 y 30 días post-administración y se tomaron muestras de tejidos. Las muestras se analizaron por HPLC. El rápido metabolismo de OFZ determinó la detección temprana en plasma de FBZSO<sub>2</sub> y FBZ, a las 2 y 6 h post-tratamiento, respectivamente. Para estas moléculas, los valores de ABC plasmática obtenidos fueron  $209.9 \pm 33.9$  (OFZ),  $74.9 \pm 13.8$  (FBZSO<sub>2</sub>) y  $2.20 \pm 0.5$  (FBZ)  $\mu g \cdot h / mL$ . Se cuantificaron concentraciones residuales de OFZ/metabolitos en todos los tejidos, determinándose un periodo de retirada de 17 días. El trabajo reporta información relevante para un uso seguro de OFZ en el tratamiento de cisticercosis en cerdos.