

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

sodio así como en la actividad neural de áreas cerebrales implicadas en el control del balance hidrosalino, como la lamina terminalis (LT). El objetivo de este trabajo fue analizar comparativamente en machos y en hembras con y sin reposición de estrógeno (Eg) el patrón de ingesta de agua y sodio hipertónico (2% NaCl) y la actividad del sistema vasopresinérgico (AVPérgico) en un modelo de sed hipovolémica inducida por furosemida y dieta baja en sodio (F/DBS). Con este fin se estudió el consumo inducido de agua y sodio y la inmunoreactividad doble Fos/AVP en los núcleos hipotalámicos supraóptico (SON) y paraventricular (subdivisión magnocelular lateral, PaLM). Se utilizaron ratas Wistar adultas machos (M), hembras cicantes en diestro (D) y en estro (E) y hembras ovariectomizadas con y sin reemplazo de Eg (OVX+Eg, OVX respectivamente). Nuestros resultados muestran que tanto la ingesta de fluidos como la actividad del sistema AVPérgico inducida por el tratamiento F/DBS son respuestas dimórficas. Por un lado, los machos consumieron mayores volúmenes de agua que las hembras (D,E,OVX,OVX+Eg); pudiendo interrelacionarse este consumo con la actividad del sistema AVPérgico, ya que las hembras de todos los grupos experimentales mostraron una mayor activación del sistema AVPérgico en relación a los machos. En lo que respecta a la ingesta de sodio se observó una relación inversa entre los niveles de Eg circulantes y los volúmenes de sodio hipertónico consumidos. En conclusión, el modelo de sed hipovolémica sería un comportamiento sexualmente dimórfico donde los niveles de Eg estarían modulando la respuesta ingestiva tanto de agua como de sodio hipertónico. Asimismo, la actividad dimórfica del sistema AVPérgico agrega evidencia al dimorfismo observado en la LT, modulando en forma secundaria la ingesta de agua. Financiamiento: ANPCyT, CONICET, MinCyT, SECyT.

FARMACOCINÉTICA 2

458. (248) ESTABILIDAD Y DESTINO DEL ANTIPARASITARIO IVERMECTINA DURANTE LA PREPARACIÓN DE CALDO DE HUESO BOVINO

Lifschitz A.¹; Iezzi S.¹; Sanjurjo E.²; Lanusse C.¹

Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN)- CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires¹; JBS Argentina².

Ivermectina (IVM) es un antiparasitario ampliamente usado en medicina veterinaria y humana. Dado su elevada lipofilicidad, IVM tiene una elevada distribución en el organismo animal. Su uso masivo bovinos puede determinar la presencia de residuos de IVM por encima de lo permitido en diferentes productos de origen animal, generando inconvenientes en procesos industriales de elaboración de alimentos. El objetivo de este trabajo fue conocer el destino de IVM presente durante el proceso de elaboración de caldo de hueso salado bovino. Se estudió la estabilidad química de diferentes concentraciones de IVM (10-1000 ppb) en condiciones de presión (1.5 kg/cm²) y temperatura en autoclave de laboratorio (Fase 1). Luego se evaluó el destino de una concentración conocida de IVM (100 ppb) durante las diferentes etapas de elaboración de caldo de hueso bovino en planta industrial a partir de tanques de 4500 kg (Fase 2). Las muestras obtenidas en ambas fases fueron analizadas por HPLC. Se produjo una significativa reducción en las concentraciones de IVM en las muestras procesadas en autoclave durante 90 minutos (P<0.05), siendo los porcentajes de recuperación promedio de droga respecto a las muestras controles (100%) entre 5.16 y 9.53%. Cuando IVM fue adicionada al inicio del proceso industrial de preparación del caldo de hueso elevadas concentraciones de droga fueron detectadas en las muestras de grasa recuperadas durante el mismo (entre 369 y 569 ppb). Luego del proceso de desgrasado, las concentraciones promedio de IVM fueron significativamente menores en la diferentes etapas de preparación, para terminar con una concentración promedio final de 0.39 ppb en los tanques mixer, que representa un 0.1% del total de IVM adicionada al inicio del proceso. Esta nivel es menor al límite máximo de residuo (10 ppb) establecido para IVM en músculo

bovino, obteniéndose un producto seguro con independencia del potencial contenido residual de ivermectina en el hueso.

459. (295) ELIMINACIÓN DE LA CEFALOTINA EN CONDICIONES QUIRÚRGICAS

Kreil V.; Monfrinotti A.; Prados A.; Tarragona L.; Hallu R.; Rebuelto M.

Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.

La infección en el sitio quirúrgico constituye una de las complicaciones post quirúrgicas que pueden comprometer la situación del paciente. Las cefalosporinas de primera generación son probablemente los antibióticos que se utilizan con mayor frecuencia con este propósito, ya que por su espectro y falta de toxicidad están indicadas en numerosas cirugías. En el presente trabajo se comparó la eliminación de la cefalotina (20 mg/kg), administrada por vía intravenosa a 8 caninos adultos como profilaxis quirúrgica (grupo cirugía) con la eliminación en los mismos animales en condiciones no quirúrgicas (grupo control). En ambas ocasiones se colocaron catéteres en ambas venas cefálicas, se inyectó la droga por la vena derecha y se obtuvieron muestras de sangre de la vena izquierda hasta las 3 h post inyección. Las concentraciones plasmáticas fueron determinadas mediante el método microbiológico. La curva estándar fue validada para las concentraciones 0.391-100 mg/ml. Se calculó la constante de eliminación de cada canino a partir de la regresión lineal de la fase de eliminación de la curva de concentraciones plasmáticas de la cefalotina versus tiempo post administración. Las medias $\pm$ desvío estándar de la constante de eliminación fueron $1.02 \pm 0.06/h$ (grupo cirugía) y $0.85 \pm 0.2/h$ (grupo control), no presentando diferencias significativas (test *t* de Student para muestras pareadas, $p>0.05$). Cuando se comparó cada animal en forma individual (test del paralelismo), las pendientes de 3 animales fueron significativamente menores en el grupo control que en el grupo cirugía. Se concluye que la constante de eliminación de la cefalotina podría modificarse cuando es administrada como profilaxis quirúrgica.

460. (404) VALORACIÓN FARMACOTÉCNICA Y FARMACOCINÉTICA DE NUEVOS COMPROMIDOS MATRICIALES DE RICOBENDAZOL EN CANINOS

Paredes A.¹; Dib A.³; Eliopulos N.³; Fernández E.³; Lanusse C.²; Allemandi D.¹; Sánchez Bruni S.²; Palma S.¹

Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA)-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina¹; 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 Tandil, Argentina²; Área Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay³.

Concentraciones plasmáticas elevadas de Ricobendazol (RBZ) durante períodos prolongados efectividad de la farmacoterapia de las parasitosis en caninos. Se planteó como objetivo de este trabajo el desarrollo de comprimidos de liberación prolongada de RBZ (200mg) y su evaluación *in-vivo*. Para ello fueron diseñadas una matriz hidrofílica (MH) y una lipídica (ML). Además se formuló un comprimido control de liberación inmediata (Control). Una vez realizada la caracterización farmacotécnica y biofarmacéutica, se realizó un estudio de cinética comparativa en caninos, para ello se utilizaron tres grupos ($n=2$) de caninos sanos, libres de endoparásitos, raza cruzada, machos y hembras no gestadas (25.00 ± 1.87 kg). Se determinó la concentración plasmática de Albendazol Sulfóxido (ABZSO) por una técnica de HPLC previamente validada. Los tres lotes de comprimidos presentaron alta uniformidad de peso (Control: 0.5076 ± 0.0093 g, MH: 0.5056 ± 0.0327 g, ML: 0.4989 ± 0.0102 g) y de contenido (Control: 187.55 ± 8.61 mg, MH: 183.81 ± 2.20 mg, ML: 202.49 ± 6.45 mg), además pasaron con éxito los ensayos de friabilidad ($<0.5\%$) y dureza. Los perfiles de disolución fueron acordes en todos los casos, ya que la presencia del

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 ± 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 HEPATICA

Ceballos L.¹; Canton C.¹; Moreno L.¹; Sanabria R.²; Lanusse C.¹; Álvarez L.¹

Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN)-CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil¹; CEDIVE, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata².

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 ± 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 ± 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.¹; Winter U.²; Laurent V.²; Williams G.²; Asprea M.²; Rodio A.²; Rubinstein M.²; Chantada G.²; Bramuglia G.¹; Schalkovich P.²

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires¹; Hospital de Pediatría "Prof. Juan P. Garrahan", Buenos Aires².

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 enzoinmunoanálisis 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.¹; Filia M.¹; Di Gennaro S.¹; Copello G.²; Díaz L.²; Rubio M.¹; Peroni R.¹

Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA)-CONICET-Universidad de Buenos Aires¹; Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA)-CONICET-Universidad de Buenos Aires².

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 ^{99m}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 ^{99m}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