

# **Libro de resúmenes del Congreso de Estudiantes de Farmacia de la UV**



Tercera edición: 3rd Congress of UV Pharmacy Students – 1st International Edition

© De esta edición: Associació Valenciana de Joves Estudiants de Farmàcia, Facultat de Farmàcia UV, Assemblea de Representants de la Facultat de Farmàcia UV

ISSN: 2254-2280

Libro de resúmenes del 3rd Congress of UV Pharmacy Students – 1st International Edition por: [Associació Valenciana de Joves Estudiants de Farmàcia, Facultat de Farmàcia, Assemblea de Representants de la Facultat de Farmàcia](#) se encuentra bajo una Licencia [Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada 3.0 España](#). Basada en una obra en [avefarmacia.com](#).



# 3rd Congress of UV Pharmacy Students – 1st International Edition

Sala Charles Darwin  
Hall de Facultat de Farmàcia

Universitat de València

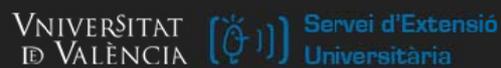
12y 13 de Marzo de 2013



**AdR (Assemblea de  
Representants)**



## Patrocinadores y Colaboradores



## **PRESENTACIÓN**

La Junta de Centro de la Facultad de Farmacia de 2010, 2011 y 2012 apoyó por unanimidad la propuesta conjunta de la Asociación Valenciana de Jóvenes Estudiantes de Farmacia (en adelante AVEF) y la propia Facultad de organizar el Congreso de Estudiantes de Farmacia de la UV que además en la segunda edición también fue escenario de la Olimpiada Nacional de Estudiantes de Farmacia por aprobación de la asamblea general de la Federación Española de Estudiantes de Farmacia. Durante las dos ediciones también ha sido una actividad puntual aprobada por el Consejo de Gobierno de la UV, por lo tanto con el reconocimiento de la asistencia con un crédito de libre opción. Además las ediciones del congreso son también reconocidas por dicho órgano como actividad de participación donde los estudiantes organizadores tienen la posibilidad de convalidar esta tarea por 1,5 ECTS. Esta actividad también ha recibido los apoyos de otras unidades y servicios de la institución y otras instituciones externas. La propuesta se plantea en la tercera edición como una renovación de la idea de ser una herramienta interesante del proceso de aprendizaje de los estudiantes de esta titulación en determinadas competencias de tipo transversal, como por ejemplo la preparación de acontecimientos científicos, la presentación y defensa en público de un trabajo o la intervención en Mesas redondas frente a profesionales de excelencia. Permitiendo, a la vez, fortalecer y estrechar los vínculos entre los alumnos. Finalmente, se intentará dar a conocer los trabajos de investigación que desarrollan los investigadores del Centro y que son muchas veces desconocidos por la propia comunidad universitaria y la sociedad en general. La necesidad de crear un acontecimiento en la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, donde los estudiantes seamos los protagonistas, es la razón que ha impulsado organizar este congreso. Durante la última edición del congreso participaron 298 estudiantes, y se presentaron 79 trabajos científicos por parte de estudiantes. Además, se retransmitió el congreso vía web, tanto con imagen como con sonido, con una audiencia media de más de 2000 conexiones al día.

Fdo: Juan Sastre Belloch

Presidente

Fdo: Teresa Barber

Decana Facultad de Farmacia

## **Presidente**

Prof. Dr. Juan Sastre Belloch (PDI)

## **Comisión de Programación**

Teresa Ma. Garrigues Pelufo	PDI	María Dolores Gallardo de Asit	PAS
Jesus Blesa Jarque	PDI	Juan Pablo Sánchez Rivera	ED
Javier Pereda Cervera	PDI	Lucía Fernández Molina	EG
Pilar D'Ocón	PDI	Miguel Vargas Rodríguez	EG

## **Comisión de Científica**

**Coordinador:** Prof. Dr. Juan Sastre Belloch (PDI)

Agustin Llopis González	PDI	María Amelia Murgui Faubel	PDI
Amparo Asunción Alegría Toran	PDI	María José Ruiz Leal	PDI
Ester Pérez Lorences	PDI	María Teresa Galán Puchades	PDI
Hortensia Rico Vidal	PDI	Raquel Taléns Visconti	PDI
José Miguel Llinares Berenguer	PDI	Rosa María Giner Pons	PDI
José Ramón Bertomeu Sánchez	PDI	Yolanda Martín Biosca	PDI

**Coordinador Secretaria Científica:** Juan Pablo Sánchez Rivera(ED)

Alba Cortés Carbonell	ED	Lucia Martí Prat	ED
Alejandro Orrico Sánchez	ED	María del Carmen Carceller Zazo	ED
Ana Martínez Tornos	ED	Patricia Gandía Ventura	ED
Iris Usach Pérez	ED	Rabab Chouman Arcas	EM

## **Director**

Rafael Hoyo García (EG)

## **Sub-directora Administrativa del Congreso**

Laura Cabello Murgui (EG)

## **Sub-directora de Recursos Humanos del Congreso**

Alejandra I. Ortega Castillo (EG)

## **Secretaria del Congreso**

Marta I. Escavy Diego (EG)

## **Comisión de Acogida – Relaciones**

**Coordinador:** José La Orden Vanaclocha

Alejandro Selva Martí	EG	Fernando Calvo Boyero	EG (USAL)
Ana M <sup>a</sup> Martínez Reig	EG (CEU)	Laura Rodríguez Martí	EG
Diego Tinaut Marín	EG		

## **Comisión Económica – Tesorería**

**Coordinador:** Miguel Vargas Rodríguez (EG)

María José Ruiz Leal (PDI)

## **Comisión Protocolo**

**Coordinador:** Juan Pablo Sánchez Rivera(ED)

Ana Melero Zaera (PDI)

Adolfo Alfonso Pascual	EG	Javier Roig Arcos	EG
Alejandra Carratalá Broch	EG	Juan Jose Carreras Martínez	EG
Alicia Fernández Morón	EG	Kacper Budek Rabiak	EG

Ana Isabel Bolado Ortíz	EG	Laura Buendía Company	EG
Ana Isabel Ferrer Gilabert	EG	Laura Pérez Martínez	EG
Begoña Bort Tormo	EG	Lorena Sanahuja Pedros	EG
Camelia Torres Morcillo	EG	Lourdes Sánchez Megías	EG
Carlos Martínez Navarro	EG	Lucía Rubio Alonso	EG
Carolina Gil Ull	EG	María Domingo Chiva	EG
Carolina March Cobo	EG	MaríaGamon Lujan	EG
Carolina Sáez Pons	EG	María Onteniente Candela	EG
Cristina Calvo Ortíz	EG	Noe Martínez Peña	EG
Daniel Tomas Crespo Belenguer	EG	Nuria Peñalver Contreras	EG
Elena Hortiguela Vilar-Sancho	EG	Pablo Piera Pérez	EG
Elisa Aulló Temprado	EG	Patricia Folson Hinestrosa	EG
Elisa Moreno Alberto	EG	Paula Miralles Albors	EG
Fernando López Arenas	EG	Roser Sanz Gil	EG
Hugo Ribes Artero	EG	Sara Asensi Domingo	EG
Israel Mena Delgado	EG	Sonia Moreno Grau	EG

Siglas:

PDI: Profesor Docente Investigador

PAS: Personal de Administración y Servicios

EG: Estudiante de Grado

EM: Estudiante de Máster

ED: Estudiante de Doctorado

## PROGRAMME

**THEME: "Present and future of the Pharmacist"**

**11th March 2013**

**18:00 a 19:00 Registration and Accreditation**

**Hall of the School of Pharmacy**

**12th March 2013**

**09:00 a 10:00 Registration and Accreditation**

**Hall of the School of Pharmacy**

**10:00 a 10:30 Opening of the Congress**

**Auditorium Charles Darwin**

- Prof. Dra. Rosa Marín Sáez. Vicerrectora de Postgrado.
- Prof. Dra. Teresa Barber Sanchis. Decana de la Facultat de Farmàcia
- Sr. D. José Luis Trillo Mata. Director General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat.
- Sra. Dña. Ruth Usó Talamantes. Sub-directora General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat.
- Sra. Dña. Teresa Guardiola Chorro. Presidenta del Consejo Valenciano de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Valencia
- Prof. Dr. Juan Sastre Belloch. Presidente del 3rd Congress of UV Pharmacy Students - 1st International Edition.
- Sr. D. Miguel Vargas Rodríguez. Presidente de la Federación Española de Estudiantes de Farmacia (FEEF) y de la Associació Valenciana de Joves Estudiants de Farmàcia (AVEF).

**10:30 a 12:00 Round Table: "Pharmacist's role in improving the quality of care"**

**Auditorium Charles Darwin.**

- Sr. D. José Luis Trillo Mata. Director General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat.
- Sra. Dña. Laura Martin. Farmacéutica del Departamento de Acción Servicios Asistenciales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (CGCOF).
- Dr. Manuel Alós. Farmacéutico. Hospital Clínico Universitario. Valencia
- Sra. Dña. Laura Fernández Maldonado. Fundació Josep Laporte de la Universitat Autònoma de Barcelona. Responsable de la Universidad de los Pacientes.

**Chairs: Prof. Dr. Juan Sastre Belloch, D. José La Orden**

**12:00 a 13:00 Conference: "New approaches in the evaluation of functional food supplements"**

**Auditorium Charles Darwin**

- Prof. Dr. Daniel Ramón Vidal. Catedrático de Tecnología de los Alimentos. Consejero delegado de Biopolis, S.L.

**Chair: D. Jose La Orden**

**13:00 a 14:00 Guided tour of the posters**

**Hall of the School of Pharmacy** – Areas of Knowledge: Food Science, Physiology, Preventive Medicine, Microbiology, Toxicology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology

Poster session guided by members of the Scientific Committee for each area

**14:00 a 15:00 Break - Lunch**

**15:15 a 16:15 Conference and discussion: “A new pharmacological strategy for the treatment of inflammatory pain”**

**Auditorium Charles Darwin**

- Dra. Isabel Devesa. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Biología Molecular y Celular (IBMC). Universidad Miguel Hernández de Elche.

**Chair:** Prof. Dra. Marisa Ferrándiz

**16:15 a 16:30 Break**

**16:30 a 18:00 Oral Communications**

**Auditorium Charles Darwin- Section A. Mixed (I)**

**Chairs:** D. Juan Pablo Sánchez – D. Miguel Vargas Rodríguez

5 oral communications

**Classroom AF18- Section B. Toxicology**

**Chairs:** D. Alejandro Orrico Sánchez and Dña. Lucia Martí

5 oral communications

**Classroom AF12- Section C. Parasitology**

**Chairs:** Dña. Iris Usach Pérez – Dña. Patricia Gandía Ventura

5 oral communications

**18:00 a 18:15 Break**

**18:15 a 19:30 Oral Communications**

**Auditorium Charles Darwin- Section D. Mixed (II)**

**Chairs:** Dña. Ana Martínez Tormos – Dña. María del Carmen Carceller Zazo

4 oral communications

**Classroom AF18- Section E: Pharmacology and Pharmacy and Pharmaceutical Technology**

**Chairs:** Dña. Iris Usach Pérez – Dña. Lucia Martí

4 oral communications

**Classroom AF12- Section F: Mixed (III)**

**Chairs:** Dña. Alba Cortes Carbonell – Dña. Patricia Gandía Ventura

4 oral communications

13 de marzo de 2013

**09:00 a 10:30 Comunicaciones Orales**

**Sala Charles Darwin – Sección G. Fisiología**

**Moderan:** *Dña. Ana Martínez Tormos – D. Juan Pablo Sánchez*

*5 comunicaciones orales*

**Aula Af18- Sección H. Mixta (IV)**

**Moderan:** *Dña. Alba Cortes Carbonell – Dña. María del Carmen Carceller Zazo.*

*5 comunicaciones orales*

**10:30 a 11:30 Mesa redonda y debate: “Ética aplicada y cooperación en la profesión farmacéutica”**

**Sala Charles Darwin**

- Prof. Dr. Javier García Conde Bru. Catedrático de Medicina y Máster en Bioética.
- D. Raúl Francisco Sebastián Solanes. Doctorando por la UV y miembro del Real Colegio de España en Bolonia
- D. Víctor Paramo. Departamento de Filosofía Moral y Política en la UV.
- Dña. Eugenia García Ros. Directora General de Farmacéuticos Mundi.

**Moderan:** *D. Kacper Budek Rabiak y D. Rafael Hoyo García*

**11:30 a 12:00 Descanso**

**12:00 a 13:00 Tercera conferencia y debate: “Interacción fármaco-alimentos”**

**Sala Charles Darwin**

- Dr. Fernando Ramos. Grupo de Ciencias Analíticas, Farmacognosia y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Coímbra. Portugal.

**Moderan:** *Prof. Dra. Teresa Ma. Garrigues*

**13:00 a 14:00 Visita guiada a los pósteres**

**Hall Facultad de Farmacia.** *Áreas de Conocimiento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Farmacología, Parasitología.*

*Presentación ante miembros de la comisión científica de cada área.*

**14:00 a 15:30 Descanso - comida**

**15:30 a 17:00 Mesa redonda y debate: “Presente y futuro profesional del farmacéutico”**

**Sala Charles Darwin**

- Sr. D. Crisanto Luis Ronchera Oms. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinador de formación FarmaFir.
- Sr. D. Alberto León Acero. Director Máster Industrial Farmacéutica. CESIF
- Sr. D. Otón Bellver. Farmacéutico comunitario. Representante de SEFAC-CV
- Sr. D. Julio Muelas Tirado. Jefe del Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de productos farmacéuticos.
- Sr. D. Rafael Navarro. Asesor de Generfarma.

**Moderan:** *Dña. Alejandra Ortega Castillo –Dña. Laura Cabello Murgui. Subdirectoras del 3rd Congress of UV Pharmacy Students - 1st International Edition.*

**17:00 a 17:15 Descanso**

#### **17:15 a 17:45 Entrega de Premios**

- Representante del Instituto de Formación Cofares.
- Representante de la Asociación Española de Parasitología (SEP)
- Representante de la Asociación Española de Toxicología (AETOX)
- Representante de la Sociedad Española de Farmacología (SEF)
- Representante de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF)
- Prof. Dr. Juan Sastre Belloch. Coordinador Científico del 3rd Congress of UV Pharmacy Students - 1st International Edition.

#### **17:45 a 18:30 Acto de clausura**

##### ***Sala Charles Darwin***

- Prof. Dr. Esteban Morcillo Sánchez. Rector Magnífico de la Universitat de València
- Sr. D. Daniel González Serisola. Delegado del Rector para Estudiantes
- Sr. D. Jesús Bellver Roses, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Castellón COFCS.
- Sr. D. Guillermo Ferrán Martínez. Director de Asistencia Sanitaria. Conselleria de Sanidad.
- Prof. Dra. Teresa Barber Sanchis. Decana de la Facultat de Farmàcia
- Sr. D. Julio Muelas Tirado. Jefe del Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos.
- Prof. Dr. Juan Sastre Belloch. Presidente del 3rd Congress of UV Pharmacy Students - 1st International Edition.
- Sr. D. Rafael Hoyo Garcia. Director del 3rd Congress of UV Pharmacy Students - 1st International Edition.

## SUMARIO

<b>ABSTRACTS COMUNICACIONES ORALES</b> .....	<b>17</b>
<b>BROMATOLOGÍA</b> .....	<b>18</b>
<i>Estudio de la prevalencia de la desnutrición de pacientes al ingreso hospitalario y desarrollo de una nueva herramienta de screening nutricional en el hospital General Universitario de Valencia</i> .....	19
<i>Programa de estancias de iniciación a la investigación</i> .....	20
<i>FRATER: a mentoring innovative project for freshmen</i> .....	21
<b>FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA</b> .....	<b>22</b>
<i>Comparison of the lipolytic activity and cell viability of the active ingredients in a cosmetic cream</i> .....	23
<i>The pharmacy curriculum at the University of Antwerp</i> .....	24
<i>Funcionalización de liposomas para vectorización de fármacos a nivel del sistema nervioso central</i> .....	25
<i>The community pharmacy in Flanders</i> .....	26
<b>FARMACOLOGÍA</b> .....	<b>27</b>
<i>Avances farmacoterapéuticos de la esclerosis múltiple</i> .....	28
<i>Efectos condroprotectores del medio acondicionado de células madre de tejido adiposo en condrocitos humanos osteoartríticos</i> .....	29
<i>Estudio sobre uso, conocimiento y aceptación de las especialidades farmacéuticas genéricas en tres oficinas de farmacias de Valencia</i> .....	30
<i>Mesenchymal stem cells in an acute inflammation model in mice</i> .....	31
<i>The potential of carboxypeptidase m as a therapeutic target in cancer therapy</i> ...	32
<b>FISIOLOGÍA</b> .....	<b>33</b>
<i>Inducción de células madre pluripotenciales a partir de factores definidos</i> .....	34
<i>Thiol chemistry in experimental acute pancreatitis</i> .....	35
<i>A ploidy study in murine hepatocytes</i> .....	36
<i>Producción de prostanoídes en células endoteliales humanas expuestas a hormonas sexuales</i> .....	37
<i>Transición fetal neonatal bajo condiciones hipóxicas</i> .....	38
<i>¿Cuál es el papel de la autofagia en el cáncer de pulmón, antitumoral o protumoral?</i> .....	39
<i>Modelo experimental murino de envejecimiento para el estudio de alteraciones vasculares</i> .....	40
<i>Búsqueda y caracterización de “Cancer Stem Cells” en líneas celulares de melanoma humano</i> .....	41
<i>Acute and chronic nitric oxide production by estradiol-treated human endothelial cells</i> .....	42
<i>Endothelial progenitor cells: Isolation, culture and phenotypic and functional characterization</i> .....	43
<b>MEDICINA PREVENTIVA</b> .....	<b>44</b>
<i>L-Carnitina en nutrición</i> .....	45
<i>Presencia de acanthamoeba en aguas de consumo y lentes de contacto</i> .....	46
<i>Influencia del estímulo de amamantamiento sobre la expresión de per1 en células neuroendócrinas del hipotálamo de coneja</i> .....	47
<b>PARASITOLOGÍA</b> .....	<b>48</b>
<i>Inmunidad protectora frente a Echinostoma caproni inducida por la infección por Syphacia muris</i> .....	49
<i>Estudio de proteínas de larvas L3i del parásito Strongyloides stercoralis con fines diagnósticos</i> .....	50
<i>Parasitismo múltiple y sobrepeso en un ratón de campo del Parc Natural de la Serra Calderona</i> .....	51
<i>Haplotipaje molecular de moluscos transmisores de la fascioliasis en España y</i>	

Bolivia .....	52
¿Requiere la endolimaxosis de tratamiento farmacológico? .....	53
Estudio retrospectivo del diagnóstico de la malaria en el Hospital Universitario General de Valencia, período 2006 – 2011.....	54
<b>QUÍMICA</b> .....	55
Iniciación a la investigación en química orgánica e inorgánica .....	56
<b>TOXICOLOGÍA</b> .....	57
Evaluación de la bioaccesibilidad de las micotoxinas emergentes de <i>Fusarium</i> presentes en papillas infantiles.....	58
Cytotoxicity and DNA damage by alternariol (AOH) in mammalian CaCo-2 cells	59
Reducción de la contaminación de hongos patógenos y micotoxinas en alimentos empleando sustancias bioactivas de origen natural .....	60
Determinación de micotoxinas en panes especiales mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem .....	61
Subacute study of enniatin A and its determination in gastrointestinal fluids and rat serum.....	62
Estudio analítico de micotoxinas de <i>Fusarium</i> en distintos cereales.....	63
<b>ABSTRACTS PÓSTERS</b> .....	64
<b>BROMATOLOGÍA</b> .....	65
Análisis de los 3 niveles de consistencia (jarabe, natillas y puding) de 6 espesantes empleados en el tratamiento de la disfagia.....	66
Mejora del rendimiento del estudiante en prácticas asociada a un mantenimiento de la hidratación .....	67
<b>FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA</b> .....	68
Development and characterisation of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic drug delivery .....	69
Micropartículas de nevirapina y alginato cálcico: ensayos in vivo .....	70
Cutaneous penetration of nelumbo nucifera extract and lipolytic activity .....	71
Pharmaceutical companies in Belgium.....	72
Estudio de permeabilidad cutánea de cafeína a partir de solución, crema y parche en piel de cerdo .....	73
Aportación al desarrollo de un modelo de predicción de absorción en colon.....	74
Dual modulation of the locomotor activity in rats after intra-vta administration of ethanol.....	75
A novel strategy to prevent ethanol relapse: studies with an acetaldehyde sequestering agent in rats .....	76
Estudio in vitro de la absorción percutánea de un gel de nortriptilina: comparación de la permeabilidad de la piel humana y la piel de rata.....	77
Farmacocinética del efavirenz en la rata: absorción intestinal .....	78
Effects of undernutrition on oral taurine pharmacokinetics.....	79
Estudios de difusión de un sistema polimérico de Ácido Hialurónico con metronidazol .....	80
Utilización del método soja en el proceso de selección de medicamentos: omeprazol-pantoprazol .....	81
Development of an optimized drug delivery system for clobetasol-propionate based on nanotechnology.....	82
<b>FARMACOLOGÍA</b> .....	83
Shikonina como potencial quimiopreventivo del cáncer colorrectal.....	84
Ginkgo biloba: resultados contradictorios en su eficacia.....	85
Uso de estatinas en la prevención primaria y secundaria de cardiopatía isquémica .....	86
Un enfoque sobre la aplicación de atención farmacéutica: España y Brasil .....	87
Normalización de plantas aromáticas y medicinales para su utilización medicinal .....	88

<i>Medicamentos huérfanos: Más humanidad, menos intereses</i> .....	89
<i>Bedaquilina, nuevo tratamiento para tuberculosis resistente</i> .....	90
<i>Anticoagulantes: Dabigatran vs Rivaroxaban</i> .....	91
<i>Utilización de las estatinas en prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares: evaluación de la necesidad y efectividad del tratamiento</i> .....	92
<i>Influencia de la hipertensión arterial sobre el proceso angiogénico</i> .....	93
<i>Predicción de la actividad Antiprotozoaria ante Plasmodium falciparum y Trypanosoma (b) rhodesiense, de un grupo de sustancias derivadas de los 2.5-bis [amidinoaryl] thiazoles mediante métodos de topología molecular</i> .....	94
<i>Efecto del tratamiento crónico con captopril en la contractilidad de aorta de rata espontáneamente hipertensa</i> .....	95
<i>Cannabis y cannabinoides: uso terapéutico</i> .....	96
<i>Marijuana: drug or crude drug?</i> .....	97
<i>Modulación de la generación de NO en macrófagos RAW 264.7 por complejos dinucleares de Rodio</i> .....	98
<b>FISIOLOGÍA</b> .....	99
<i>Melatonina, ritmos circadianos y vida moderna</i> .....	100
<i>El fenotipo miofibroblasto presenta alterado el metabolismo del ácido araquidónico en el pulmón humano</i> .....	101
<i>Efecto protector del pterostilbeno frente a la carcinogénesis cutánea inducida por radiación UVB</i> .....	102
<i>Defensa y variedad polifenólica frente a la carcinogénesis</i> .....	103
<i>Role of p38<math>\alpha</math> in survival after chronic cholestais induction in mice</i> .....	104
<i>Differential autophagy activation in KRAS and EGFR mutant lung adenocarcinomas</i> .....	105
<i>Identificación y eliminación de potenciales cancer stem cell en células de NSCLC resistentes a inhibidores de EGFR</i> .....	106
<i>Los receptores de estrógenos y su implicación en la producción de prostanoides en células endoteliales humanas</i> .....	107
<i>Papel de la hemoglobina libre de la ascitis en los efectos sistémicos de la pancreatitis aguda</i> .....	108
<i>Caracterización de la sensibilidad a potenciales combinaciones sinérgicas de fármacos activos frente a líneas celulares de melanoma humano</i> .....	109
<i>Descripción de la ploidía hepática en ratón</i> .....	110
<i>Stabilization of atherosclerotic plaques via mtor inhibition</i> .....	111
<i>The streptozotocin diabetic rat, animal model of systemic oxidative stress</i> .....	112
<i>Activity-based probes for proteases</i> .....	113
<b>MEDICINA PREVENTIVA</b> .....	114
<i>Bioaccesibilidad de la micotoxina beauvericina mediante sistemas dinámicos y estáticos</i> .....	115
<i>Práctica de la actividad física según factores medioambientales en la Comunidad Valenciana</i> .....	116
<i>Factores nutricionales en el control de los pacientes con psoriasis</i> .....	117
<i>Predicción tras los métodos de detección: diferencias en la biología y supervivencias en pacientes con cáncer de mama</i> .....	118
<i>Factores ambientales de la obesidad infantil: consideraciones a la luz de algunos estudios con particular atención a la Comunidad Valenciana</i> .....	119
<i>Project of the stress response variation in millennials and boomers</i> .....	120
<b>MICROBIOLOGÍA</b> .....	121
<i>Aislamiento de bacterias gram-negativas multiresistentes a antibióticos a partir de productos vegetales frescos</i> .....	122
<i>Colonización nasal por Staphylococcus aureus en estudiantes de la Universidad de Valencia: frecuencia de resistencias a meticilina</i> .....	123
<i>Enterobacterias y estafilococos en productos vegetales de cuarta gama</i> .....	124

<i>Análisis microbiológico de fuentes de agua potable de la ciudad de Valencia...</i>	125
<i>Problemática actual de la tuberculosis en nuestra sociedad</i> .....	126
<i>SIDA: la pandemia del siglo XXI</i> .....	127
<i>Bacterial biofilms</i> .....	128
<b>PARASITOLOGÍA</b> .....	129
<i>Estudio comparativo de la respuesta inmunitaria generada frente a Echinostoma caproni en ratones CD1 y BALB/C</i> .....	130
<i>Estudio de los cambios en la glicosilación de la mucosa intestinal de rata inducidos por la infección con Echinostoma caproni</i> .....	131
<i>Capilarosis hepática ectópica en un roedor del Parc Natural de la Serra Calderona. ¿Parasitismo errático o migración post mortem?</i> .....	132
<i>Estudio de anisákidos en sardinas (Sardina pilchardus) expeditas en supermercados de Valencia</i> .....	133
<i>Estudio de helmintos parásitos presentes en salmonete de fango (Mullus barbatus)</i> .....	134
<i>Producción y caracterización de Major Antigen, unaproteína recombinante de larvas L3i de Strongyloides stercoralis: posibles aplicaciones en el diagnóstico de la estrongiloidosis humana</i> .....	135
<i>Consumo de jamón serrano y riesgo de adquisición de toxoplasmosis durante el embarazo</i> .....	136
<i>Casuística de triquinosis en España desde 1994 hasta 2006</i> .....	137
<i>Estudio preliminar de los parásitos intestinales en Pedro Brad (Provincia de Santo Domingo, Republica Dominicana) en niños menores de 15 años</i> .....	138
<i>Morfología del dimorfismo sexual a nivel de patas del vector Anopheles atroparvus (Culicidae) en el Delta del Ebro, España</i> .....	139
<i>Epidemiología de los casos de malaria presentados en el hospital Universitario General de Valencia, período 2006-2011</i> .....	140
<b>TOXICOLOGÍA</b> .....	141
<i>Improvement of oxidative stability of unsaturated fatty acids</i> .....	142
<i>Història dels Verins</i> .....	143
<i>Poisoning by toxins in marine animals: mollusks and fish</i> .....	144
<i>Toxicological interactions between Zearalenone and its metabolites on HepG2 cells</i> .....	145
<i>Presencia de micotoxinas emergentes de Fusarium en pescado cocinado</i> .....	146
<i>Radiaciones ionizantes</i> .....	147
<i>Presencia y niveles de contaminación de micotoxinas en muestras de café</i> .....	148
<i>Contaminación de micotoxinas en los alimentos. Evolución durante los tratamientos tecnológicos</i> .....	149
<i>Importancia de las micotoxinas emergentes de Fusarium en seguridad alimentaria</i> .....	150
<i>Cytoprotective effects of mixtures of trans-cis isomers of resveratrol in CHO-K1 cells</i> .....	151
<i>Intoxicación por Plomo</i> .....	152
<i>A preliminary survey of mycotoxins in dried fruits collected from Tunisian and Spanish markets, using QuEChERS-HPLC-MS/MS</i> .....	153
<i>Drugs of abuse analysis in oral fluid</i> .....	154

---

**ABSTRACTS COMUNICACIONES ORALES**

---





# BROMATOLOGÍA

# **Estudio de la prevalencia de la desnutrición de pacientes al ingreso hospitalario y desarrollo de una nueva herramienta de screening nutricional en el hospital General Universitario de Valencia**

Antonio Alfonso García (4º curso Grado de Farmacia, email: analgar3@alumni.uv.es)

**Tutor:** Dr. Carlos Sánchez Juan

Unidad de Endocrinología, Hospital General Universitario de Valencia. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia

## **Introducción:**

La desnutrición hospitalaria es un grave problema en nuestro medio. Se estima una desnutrición de hasta el 50% en sus modalidades aguda y crónica, según la bibliografía recogida. Esta desnutrición incrementa el consumo de los recursos hospitalarios, tanto económicos como humanos, además de aumentar la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

## **Material y métodos:**

Uso de dos herramientas de screening para valoración del estado nutricional de 115 pacientes de los servicios de Oncología y Medicina Interna del Hospital General Universitario

Las herramientas de screening utilizadas son el NRS2002 (usado como Gold Standard) y otra desarrollada por el autor y su tutor en el Hospital General Universitario de Valencia.

## **Resultados y discusión:**

Se cuantificó una desnutrición en pacientes hospitalarios recién ingresados del 67% mediante el NRS2002 y del 74% con el nuevo método.

Se halló una desnutrición mayor a la reflejada en la bibliografía debido a los servicios de los cuales provienen los pacientes (Oncología y Medicina Interna), pues estos tienen una alta edad promedio y múltiples patologías asociadas.

Para el nuevo método de screening nutricional, denominado HEMAN, se determinó que su sensibilidad era del 100% y su especificidad del 80%, respecto al NRS2002.

## **Conclusiones:**

Por todo ello, se determina la necesidad de screening nutricional al ingreso hospitalario, lo que redundará en una reducción de los costes económicos, de la estancia hospitalaria y mejora del pronóstico tras tratamiento de la posible desnutrición.

También queda demostrada la validez de la nueva herramienta de screening nutricional desarrollada, que además posee la ventaja de evaluar de manera independiente el IMC, la variación de la ingesta y la pérdida de peso reciente.

## **Agradecimientos:**

Gracias a los servicios de Endocrinología y Nutrición, Oncología y Medicina Interna del Hospital General Universitario de Valencia por la colaboración material y humana prestada.

## **Referencias:**

Hinke M, Kruizenga J, Maurits W, Van Tulder, Jaap C, Seidell, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. Am J Clin Nutr November 2005. 82 (5): 1082-9. 14

Pérez de la Cruz A, Lobo Támer G, Orduña Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz López MD. Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact. Med Clin (Barc) 2004; 10: 201-6

## Programa de estancias de iniciación a la investigación

Fernando Juan de Lera Garrido y Eugenio Ramírez González. Victoriano Baladrón García y María Luisa Nueda Sanz  
Facultad de Farmacia de Castilla- La Mancha, Universidad de Castilla- La Mancha  
Campus de Albacete, 02071 Albacete ESPAÑA

### Introducción:

El Programa de Estancias de Iniciación a la Investigación ofertado durante 2 años por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-La Mancha trata de acercar la investigación a sus alumnos.

### Material y métodos:

Para ello una serie de laboratorios de la Universidad les abren sus puertas para que durante un mes puedan trabajar en ellos. Durante la estancia, los alumnos, cuentan con un tutor, que les propone unos objetivos dentro de su propia Línea de Investigación. Ejerciendo una función mentora el tutor aconseja y evalúa el progreso diario de los objetivos otorgando siempre toda la independencia posible.

### Resultados y discusión:

Una vez terminado el periodo de formación, los alumnos deben elaborar una Memoria de Investigación no solo referente al tema científico sino a la experiencia propia buscando una reflexión personal sobre la vida investigadora y la posibilidad de ejercerla como profesión en un futuro. Además, durante el siguiente curso académico los participantes se comprometen a presentar una exposición a sus compañeros de Facultad relatando su trabajo e impresiones. Debido a la naturaleza del programa, desde su inicio se especificó el carácter rotatorio de estas estancias, siendo imposible repetir el mismo laboratorio dos veces.

### Conclusión:

A modo de conclusión, durante sus rotaciones, un grupo de alumnos tuvo la oportunidad de realizar una de estas estancias en julio de 2012, en el laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular del Centro Regional de Investigaciones Biomédicas, para llevar a cabo un trabajo sobre la diferenciación celular relativa a la familia de proteínas DLK y NOTCH que sirven como ejemplo.

### Referencias:

Nueda ML, García-Ramírez JJ, Laborda J, Baladrón V. dlk1 specifically interacts with insulin-like growth factor binding protein 1 to modulate adipogenesis of 3T3-L1 cells. *J Mol Biol.* 2008; 379[3]: 428-442. (A).

Nueda ML, Baladrón V, García-Ramírez JJ, Sánchez-Solana B, Ruvira MD, Rivero S, Ballesteros MA, Monsalve EM, Díaz-Guerra MJ, Ruiz-Hidalgo MJ, Laborda J. The novel gene EGFL9/Dik2, highly homologous to Dik1, functions as a modulator of adipogenesis. *J Mol Biol.* 2007 [Epub 2006]; 367[5]: 1270-1280. (A).

Nueda ML, Baladrón V, Sánchez-Solana B, Ballesteros MA, Laborda J. The EGF-like protein dlk1 inhibits notch signaling and potentiates adipogenesis of mesenchymal cells. *J Mol Biol.* 2007 [Epub 2006]; 367[5]: 1281-1293. (A).

## FRATER: a mentoring innovative project for freshmen

Fernando J. de Lera Garrido, y Manuel A. Toledo Davia. María del Mar Arroyo Jiménez, Joaquín C. García Martínez y Carlos Alonso Moreno  
Faculty of Pharmacy of Castilla-La Mancha. University of Castilla-La Mancha  
Campus de Albacete. 02071 Albacete SPAIN

### Introduction:

A first-year student either coming from high-school or the vocational training system find many difficulties in our degree related to the high level of demand together with the multidisciplinary typology of the different subjects they have to take during the year. The teaching staff of this degree has designed an innovative project, called FRATER, with the aim of helping first-year students to achieve their full potential.[1] Particularly, the program is based on a mentoring relationship between freshmen and senior.[2,3]

### Methodology:

*Mentors:* Mentors are students who have already successfully passed the first year of the Pharmacy Degree.

*Psychological Support Team:* A group of psychologists has been responsible for organizing several workshops directed towards the mentors.

*Professor Coordinator:* each professor has been responsible for a mentor.

### Discussion and Conclusions:

The project has been conducted by mentors through regular meetings. A survey consisting of 20 items was completed by freshmen, mentors and professors, in order to evaluate the FRATER Program six months after its initiation. Overall, both freshmen and professors valued favourably the labour of the mentors. Mentors and professors considered the workshops were helpful. Most professors and students also agreed the goals of the Program had been achieved. These results will allow to compare it with other successful mentoring programs [2,3], although the first results observed at the mid of the first year of the FRATER Program are very promising.

### References:

[1] <http://farmacia.ab.uclm.es/>

[2] Husband, P.A. and Jacobs, P.A. (2009). Peer mentoring in Higher Education: a review of the current literature and recommendations for implementation of mentoring schemes. *The Plymouth Student Scientist* 2(1), pp. 228-241.

[3] Conejero, J.A. and García-Félix, E. (2011). PATU: a mentoring program for freshmen. *IEEE EDUCOB Education Engineering*. Session T1A, pp. 1-6.



**FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA**

## Comparison of the lipolytic activity and cell viability of the active ingredients in a cosmetic cream

JP Sánchez-Rivera, TM Garrigues and R. Taléns-Visconti.  
Department Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Valencia.

### Introduction:

The cosmetic cream used has three active ingredients (Forskohlii Coleus Extract (CF), Nelumbo Nucifera (NN) Extract and Caffeine). Lipolytic activity of caffeine demonstrated in several studies, is reflected in the release of glycerol. The aim of this study was to evaluate the lipolytic activity of the active ingredients of the anticellulite cream compared with those of caffeine. The ability to induce lipolysis has been checked on 3T3-L1 adipocytes.

### Material and methods:

Production of glycerol from the adipocytes relative to the assay buffer is stated as a fold induction index. Controls for assay buffer, saline and positive controls of isoproterenol and isobutylmethylxanthine (IBMX) were also included. 3T3-L1 adipocytes were cultured and the impact of the active ingredient (CF extract, NN extract and Caffeine) addition was evaluated by the lipolysis assay (ZenBio, Research Triangle Park, NC, USA) and a viability test.

### Results and Discussion:

The results obtained show that the active ingredients lipolytic activity in 3T3-L1 cells is time dependent for the two extracts (CF and NN) and concentration dependent only for CF extract. Although caffeine release of glycerol is shown in other studies, it can be seen that higher concentrations of glycerol release decreases more pronounced.

### Conclusions:

The CF and NN extracts assayed are interesting ingredients an lipolytic cosmetics because they are responsible for a reduction in the number of 3T3-L1 adipocytes.

### Acknowledgements:

The authors thank Madelsa S.L. for the materials and financial support from Cosmetic Galenos S.L.

### References:

- Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr* 2007; 27:79.
- Hasegawa N, Mori M. Effect of powdered green tea and its caffeine content on lipogenesis and lipolysis in 3T3-L1 cell. *JOURNAL OF HEALTH SCIENCE-TOKYO*- 2000; 46(2):153-155.
- Hsu HK, Yang YC, Hwang JH, Hong SJ. Effects of *ToonaSinensis* Leaf Extract on Lipolysis in Differentiated 3T3-L1 Adipocytes. *Kaohsiung J MedSci* 2003;19(8):385-389.

## The pharmacy curriculum at the University of Antwerp

A. Barry, T. Ceurvelts, I. Coornaert, G. De Schepper, M. Hermans, M. Michielsen, A. Moens  
G. De Meyer, P. Cos, W. Martinet  
Department of Pharmaceutical sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

The Pharmaceutical Sciences curriculum at the University of Antwerp is based on eight learning pathways. Each of them consists of multiple courses that need to be followed consecutively. The different learning pathways are: (1) chemical aspects of medicines, (2) botanical medicines, (3) compounding and pharmaceutical technology, (4) pharmaceutical analysis, (5) biochemistry and biotechnology, (6) physiology and pathology, (7) pharmacology, pharmacotherapy and pharmaceutical care, (8) academic skills, including deontology and integrated pharmaceutical master competences. These learning pathways lead to the degree of Pharmacist, imposed by European and Belgian law.

The University of Antwerp has implemented the bachelor-master structure, consisting of a three-year bachelor programme and the option of two different two-year master programmes. The bachelor acquires the fundamental knowledge and scientific skills, which form the base for the courses in the masters to obtain the pharmaceutical competences for the degree of Pharmacist.

The Master in Pharmaceutical Care automatically leads to the degree of Pharmacist. This master programme prepares the students specifically for a job as community pharmacist and it is the best preparation to become a hospital pharmacist. The second master programme, the Master in Drug Development, has two graduation possibilities. The first option leads to the title of Pharmacist. The second one is the degree of Master of Drug Development – major Biopharmaceutical Sciences, which does not include a six months internship in a community pharmacy and does not lead to the title of Pharmacist.

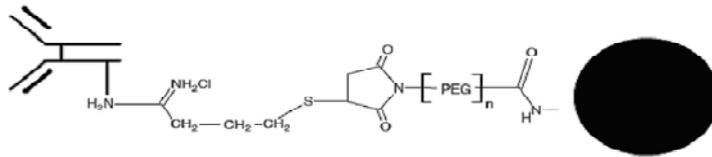
Studying does not necessarily ends after obtaining a master degree. In cooperation with the other Flemish universities, the University of Antwerp organizes several advanced master programmes to prepare the students for a job in the pharmaceutical industry, as clinical biologist or hospital pharmacist. Furthermore, the University of Antwerp offers various positions to get a PhD in Pharmaceutical Sciences.

# Funcionalización de liposomas para vectorización de fármacos a nivel del sistema nervioso central

J.I. Bedoya Ponte, E. García Esteban, A. Hoys García, J. Laínez Troya, J.M. Valero Santos, M.L. González-Rodríguez y A.M. Rabasco.  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla

## Introducción:

El sistema nervioso central se encuentra protegido por la barrera hematoencefálica, la cual solo permite el paso de pequeñas moléculas, por lo que fármacos de elevado peso molecular o proteínas no pueden atravesarla, constituyendo ello un reto en la investigación. La tecnología denominada “Caballos de Troya” aplicada a los liposomas aparece como opción actualmente en auge. Consiste en la formación de inmunoliposomas funcionalizados que llevan unidos anticuerpos monoclonales peptidomiméticos capaces de unirse a los receptores cerebrales, permitiendo el transporte de moléculas terapéuticas a través de ella.



El objetivo es dirigir los liposomas hacia la barrera hematoencefálica mediante la síntesis de un sistema molecular basado en la tecnología “Caballo de Troya”.

## Material y métodos:

La estructura molecular consiste en la elaboración de liposomas que contienen como fosfolípido estructural la fosfatidiletanolamina al cual se incluye el grupo funcional maleimida (SMPB) que permite la conjugación del liposoma con el anticuerpo monoclonal. En el interior de la estructura liposomal, se incluye el fármaco objeto de estudio. La unión del liposoma funcionalizado con el anticuerpo tiene lugar previa tiolación del anticuerpo con el grupo éster terminal de N-succinimidil S -acetiltioacetato (SATA) formándose una unión amida estable. Una vez desarrolladas las distintas etapas de síntesis, se procederá a caracterizar la estructura resultante, tanto desde el punto de vista molecular como físico y químico.

## Conclusión:

El desarrollo de esta tecnología del Caballo de Troya aplicado a liposomas para la posterior vectorización de moléculas a nivel cerebral supondrá un gran avance en la investigación, dada la versatilidad de estos sistemas vesiculares lipídicos de incorporar fármacos de distinta naturaleza. Además, se abre una nueva línea de investigación muy interesante para profundizar en la optimización de terapias relacionadas con enfermedades del sistema nervioso central.

## Referencias:

Pardridge WM. Pharm Res 24, 1733-1744 (2007)

Van Rooy I et al. J Contr Rel 150, 30-36 (2011)

## The community pharmacy in Flanders

Basic, Selma; Bouhadan, Ehsan; Cheba Emimou, Nesrine; En-nasery, Selma; Jkaoua, Latifa; Lamper, Nathalie; Naibzay, Tamana  
Tutor: Professor De Loof, Hans  
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

Community pharmacy in Flanders has evolved throughout the years: initially the main task of the pharmacist was preparing medicines, however this has changed in the 20th century due to the rise of the pharmaceutical industry. Because of this, the pharmacist became mainly the person with the final responsibility in the distribution of medication and other health products. The social aspects of this function here are also important.

Nowadays an average of 25,2 medicines are prepared weekly in a pharmacy in Belgium. However, it is anticipated that in the future this amount will increase because of greater individualisation of drugs.<sup>1</sup>

Pharmaceutical care is the interaction between patient, medicine and other centralised health care providers. Several organizations can help the individual pharmacist in this task. One of these is the Algemene farmaceutische Bond - APB: it represents 90% of the Flemish pharmacies and it defends the interests of pharmacy owners but in addition they provide many services related to pharmaceutical care.<sup>2</sup> Another important institution is Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en gezondheidsproducten - FAGG. This governmental organization works in the interest of public health and regulates the quality, safety and efficacy of medicines.<sup>3</sup>

Flanders is known for its small pharmacies, which are more patient oriented. To make this possible there are several software packages available to screen the ever-increasing complexity of medication schedules quickly and effectively for possible drug interactions.

Flanders distinguishes itself from other countries by not selling over the counter medicines in other stores besides pharmacies.<sup>4</sup>

In conclusion – A pharmacist must guarantee high quality of the prepared medicines and they must be able to give a scientifically grounded explanation of the drugs associated with a prescription.<sup>5</sup>

### References:

1 Galenische farmacie en biofarmacie I [cursus], Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Antwerpen, 2012: p.26, 29-32

2 Apb.be [internet]. Brussel: Algemene Pharmaceutische Bond [ geraadpleegd op 20 februari 2013]; 22 december 1975 – 2013. Beschikbaar via: <http://www.apb.be/Content/Default.asp>

3 Fagg.be [internet. ]. Brussel: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [ geraadpleegd op 20 februari 2013]; 1 januari 2007-2013. Beschikbaar via: [http://www.fagg-afmps.be/nl/public\\_information/que\\_fait\\_afmps/](http://www.fagg-afmps.be/nl/public_information/que_fait_afmps/)

4 S.Schillemans, H. De Loof, G.R.Y. De Meyer. Kritische evaluatie van geneesmiddeleninteractiesoftware in de apotheek. Farmaceutisch tijdschrift voor België 2012; 4-13

5 Ua.ac.be [internet]. Antwerpen: Universiteit Antwerpen [ geraadpleegd op 20 februari 2013]. Beschikbaar via: <http://www.ua.ac.be/main.aspx?c=.OOD2012&n=105095>



# FARMACOLOGÍA

## Avances farmacoterapéuticos de la esclerosis múltiple

Kacper Budeka<sup>a</sup>, Victoria Añó Pérez<sup>b</sup>, Iwona Sarnac<sup>c</sup>

Tutores: M<sup>a</sup> Luisa Ferrándiz

<sup>a</sup>Dpto de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

<sup>b</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

<sup>c</sup>Facultad de Fisioterapia, AWF w WARSZAWIE (Polonia)

### Introducción:

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica con evolución muy variable según el paciente y que presenta mayor incidencia entre los 18 y 40 años, afectando más a mujeres que hombres. Es una enfermedad neurodegenerativa de carácter autoinmune, en la que se produce una desmielinización progresiva haciendo que el impulso nervioso se vea enlentecido, generando alteraciones como son fatiga, cosquilleos, parestesia, torpeza en la movilización de las extremidades, habla lenta, falta de control de esfínteres, problemas de memoria o de concentración...

### Material y métodos:

En nuestro trabajo realizamos una revisión multidisciplinar sobre los avances que se han producido en el conocimiento del origen y evolución de la EM, los tratamientos farmacológicos y la mejora de la locomoción, mediante técnicas de rehabilitación empleadas en el ámbito de la fisioterapia (cinesiterapia, terapia física y masoterapia).

Resultados y discusión. En las últimas décadas, los conocimientos sobre la etiología de esta enfermedad así como sobre la influencia de factores ambientales han permitido hacer avances importantes en la farmacoterapia y en el diagnóstico precoz.

El tratamiento farmacológico ha sufrido una profunda evolución en los últimos años, especialmente con el uso de inmunomoduladores e inmunosupresores, así como con la utilización de fármacos sintomáticos cada vez más eficaces, sobre todo cuando se aborda el problema a tiempo. También recogemos los nuevos fármacos en desarrollo clínico así como la visión de algunos pacientes afectados de EM.

### Conclusión:

Se sabe cada vez más de la enfermedad y eso está permitiendo desarrollar nuevos tratamientos más eficaces para los pacientes con esclerosis múltiple.

### Referencias:

Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol*. 2012; 259:1994-2008.

Ghosh S. Biologic therapies: lessons from multiple sclerosis. *Dig Dis*. 2012; 30:383-6.

Heinzlef O, Monteil-Roch I. Pharmacological treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012; 168 Suppl 3:S62-8.

[www.esclerosismultiple.com](http://www.esclerosismultiple.com), Federación Española para la lucha contra la Esclerosis Múltiple (FELEM)

# **Efectos condroprotectores del medio acondicionado de células madre de tejido adiposo en condrocitos humanos osteoartríticos**

Julia Platas Gil

Tutores: M<sup>a</sup> Isabel Guillén y M<sup>a</sup> José Alcaraz

Departamento de Farmacología e IDM. Facultad de Farmacia

## **Introducción:**

Las células madre de tejido adiposo (CMA) poseen un elevado potencial para la terapia celular, pero también puede actuar como fuente de factores antiinflamatorios y regeneradores. El objetivo de este estudio es investigar si el medio acondicionado de CMA mejora la respuesta degradativa inducida por la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) en condrocitos humanos osteoartríticos (OA).

## **Material y Métodos:**

Las muestras de tejido adiposo procedían de individuos sanos sometidos a lipectomía. El tejido se digirió con colagenasa IA (1,5mg/ml) y la suspensión celular resultante se incubó con DMEM/F12 conteniendo 1% de antibiótico y 15% de suero humano. El medio acondicionado se recogió a las 48 horas. Las muestras de cartílago se obtuvieron de pacientes con OA avanzada sometidos a reemplazo total de la articulación de la rodilla. El cartílago se digirió con colagenasa IA (1 mg/ml). La suspensión de condrocitos se incubó hasta semiconfluencia con DMEM/F12 conteniendo 1% de antibiótico y 10% de suero bovino fetal. Los condrocitos en cultivo primario fueron estimulados con 10 ng/ml de IL-1 $\beta$  a diferentes tiempos. La posible citotoxicidad del tratamiento fue medida mediante la reducción de bromuro de tetrazolio (MTT) a formazán, la actividad metaloproteinasas (MMP) mediante técnicas fluorescentes y la prostaglandina E2 (PGE2) por radioinmunoanálisis.

## **Resultados:**

El estímulo con IL-1 $\beta$  aumentó la producción de PGE2 y la actividad MMP respecto a las condiciones basales. El tratamiento con medio acondicionado disminuyó los valores de PGE2 y la actividad MMP en las células estimuladas con IL-1 $\beta$ . Los efectos del medio acondicionado no fueron debidos a citotoxicidad, ya que los condrocitos tratados durante 5 días en presencia IL-1 $\beta$  mostraron el mismo porcentaje de viabilidad que los no tratados.

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio demuestran que el medio acondicionado presenta efectos protectores en los condrocitos OA, lo cual sugiere una posible aplicación en el tratamiento de la OA.

## **Agradecimientos:**

SAF 2010/22048; Prometeo 2010-047; Reticef RD06/013/2001; vAP2010-3715.

## **Referencias:**

Gimble J, Bunnell B, Guilak F. Human adipose-derived cells: an update on the transition to clinical translation. *Regen Med* 2012; 7(2):225-235.

Baer P, Geiger H. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal/ StemCells: Tissue Localization, Characterization, and Heterogeneity. *Stem Cells International* 2012; Article ID 812693.

# Estudio sobre uso, conocimiento y aceptación de las especialidades farmacéuticas genéricas en tres oficinas de farmacias de Valencia

Maria Teresa Peris Molina, Fernando Ferrer Estrela, Carlos Moya Aragón.

Tutora: Pilar D'Ocon Navaza.

Departamento de Farmacología – Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia).

**Introducción:** Los fármacos genéricos tienen por objetivo reducir el gasto público sanitario<sup>1</sup> y favorecer el ahorro de los pacientes<sup>2,3,4</sup>. Gran parte de estos son susceptibles de ser tratados con genéricos por prescripción de los mismos o sustitución bioequivalente, sin embargo, estas sustituciones son motivo de incumplimiento terapéutico<sup>5</sup> en la práctica diaria.

**Objetivos:** Analizar causas y consecuencias que se producen al realizar sustituciones bioequivalentes de la medicación habitual por genéricos<sup>6,7</sup>, y que pueden constituir un problema de salud pública.

**Material y Métodos:** Estudio observacional transversal realizado en 3 farmacias de Valencia, de junio–septiembre 2012.

Población diana: pacientes que acuden a la farmacia a retirar su medicación y cuyo tratamiento sea susceptible de ser sustituido por un genérico, a los cuales se les realiza una encuesta.

## Resultados y Discusión:

202 pacientes (57±17 años), pautados con 3±3 medicamentos/día. El 62% tienen mucha/bastante confianza en los genéricos, tomándolos de forma diaria (49%), regular (3%), ocasional (30%) y apenas/nada (18%).

El 28% han sufrido equivocación por sustitución marca–genérico: causas (desconocimiento medicamento 20%, no reconocen caja 80%) y consecuencias (falta adherencia 51%, duplicidad 9%, ir al médico 11%, ir a la farmacia 26%).

El 35% han sufrido equivocación por cambio de un genérico por otro diferente: causas (desconocimiento medicamento 17%, no reconocen caja 83%) y consecuencias (falta adherencia 39%, duplicidad 28%, ir al médico 5%, ir a la farmacia 28%).

## Conclusiones:

- ✓ El incumplimiento terapéutico es un problema de salud pública, destacando la falta de adherencia y la duplicidad, especialmente en pacientes mayores con enfermedades crónicas.
- ✓ El papel del farmacéutico comunitario es fundamental en la detección de estos errores de incumplimiento, previniéndolos y resolviéndolos mediante información, educación sanitaria y seguimiento farmacoterapéutico.
- ✓ Sería deseable que para un mismo principio activo existiese “bioapariencia”<sup>8</sup> para minimizar en los pacientes este tipo de errores.

**Agradecimientos:** A la Doctora Pilar D'Ocon Navaza por su apoyo incondicional.

## Referencias:

1. Aronsson T, Bergman M, Rudholm N. The Impact of Generic Drug Competition on Brand Name Market Shares. Evidence from Micro Data. **En:** *Review of Industrial Organization*, 2001; 19: 425-35.
2. Morton F.S. Horizontal integration between brand and generic firms in the pharmaceutical industry. **En:** *Journal of Economics and Management Strategy*, 2002; 11:135-168.
3. Hollis A. (2005). How do Brands' "Own Generics" Affect Pharmaceutical Prices? **En:** *Review of Industrial Organization* 2005; 27(4):329-350.
4. Sangry SS, Bhosle M, Pope N. Consumer Perceptions Regarding Generic Drug Substitution. An Exploratory Study. **En:** *Journal of Pharmaceutical Marketing & Management*, 2005; 17(1):77-91.
5. Baena Díez JM, Martínez Adell MA, Peregrina T. Selección de medicamentos en el anciano (I). Características diferenciales y criterios genéricos de selección. *FMC* 2003; 10(7):501-507.
6. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>
7. Gómez de Salazar ME, A Domínguez-Gil Hurlé, PJ Moreno Álvarez. Prevención de errores de medicación. *Farmacia Hospitalaria* 2002; 26(4):250-4.
8. Por la “bioapariencia” de los medicamentos genéricos. Escuela de Pacientes del Centro de Salud de Tomelloso II. Disponible en: <http://escueladepacientestomellosoii.blogspot.com/2011/01/por-la-bioapariencia-de-los.html>

# Mesenchymal stem cells in an acute inflammation model in mice

M<sup>a</sup>Carmen Carceller

Tutors: Isabel Guillén, M<sup>a</sup>Luisa Ferrándiz, M<sup>a</sup>José Alcaraz.

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy and IDM, University of Valencia.

## Introduction:

Mesenchymal stem cells (MSCs) are plastic adherent, multipotent cells that can be isolated from multiple tissues and expanded in culture relatively easily. They are important tools for tissue regeneration due to their great plasticity. Moreover, it is known their immunomodulatory effects on different cells. The aim of this study was to examine the possible effects of MSCs in an acute inflammation process in mice.

## Material and methods:

MSCs were isolated from perigonadal adipose tissue in 8 week-old male CD1 mice by collagenase digestion. Cell suspension was filtered, washed, resuspended in DMEM/F-12 medium supplemented with 15% fetal bovine serum and 1% antibiotics and cultured at 37°C in a 5% CO<sub>2</sub> humidified incubator. The medium was changed every 3-4 days. Phenotypic characterization was determined by positive (anti-CD105-PE and anti-CD29PerCP-eFluor710) and negative (anti-CD45-FITC and anti-CD11b-APC) markers. Subsequently, the expression of these cell surface markers was examined by flow cytometry. Air pouch model in mice was generated by a subcutaneous injection of sterile air on the back. Sterile saline (SS) or zymosan 1% were administered into the preformed air-pouch to the corresponding group of animals. 1h later 1x10<sup>6</sup> MSC suspension or SS were injected into the pouch. 4h later mice were sacrificed by cervical dislocation. Air pouch exudate was collected to measure leukocyte migration and IL1β levels.

## Results and discussion:

Cells isolated from adipose tissue showed a fibroblast-like phenotype and were positive for MSC markers CD105 and CD29, and negative for hematopoietic and macrophage cell markers CD45 and CD11b, respectively. In the zymosan-injected air pouch model, leukocyte migration and IL1β levels in air pouch exudates decreased significantly in mice treated with MSCs in comparison with the zymosan control group indicating the down-regulation of the inflammatory response induced by zymosan.

## Conclusion:

Our results demonstrate that adipose-derived MSCs exert anti-inflammatory effects in the zymosan-injected mouse air pouch.

## Acknowledgements:

SAF 2010/22048; Prometeo 2010-047; Reticef RD06/013/2001.

## References:

Iyer SS et al. Antiinflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. 2008. 8(5):569-81.  
Sung, JH et al. Isolation and characterization of mouse mesenchymal stem cells. *Transplant Proc.* 2008; 40(8):2649-54.

## **The potential of carboxypeptidase m as a therapeutic target in cancer therapy**

AnneCour L.; Brasseur M.; Byl E.; Lambrechts I.; Symons N.; Van Hees S.;  
Van Hoeylandt S.; Van Hoof G.

Tutor: Prof Anne-Marie Lambeir

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

The membrane-bound, basic carboxypeptidase M (CPM) is located on cells of many normal tissues, although an up- or down-regulation sometimes appears in tumors. Substrates are kinins, anaphylatoxins, chemokines CXCL12 and CCL-1; all anti-cancer targets. Action of CPM cleaves the C-terminal arginine and lysine residues of these molecules, altering their functions, for example in receptor interactions. Whether this stimulates apoptosis or proliferation of cancer cells, is topic for future research.

The origin of cancer, uncontrolled cell line proliferation, is generally associated with oncogenes and tumor suppressor genes. Present in many tumors, CPM is mostly co-expressed with MDM2, a known oncogene. Transcription of MDM2 inhibits the tumor suppressor gene p-53, with beneficial effects on tumor growth. At present, it's not known if CPM is an oncogene itself or not, but recent research suggests it could probably be so. One indication relies on the conversion of bradykinins, initially B2 receptor agonists, into B1 receptor agonists by CPM. Another is based on the fact that Epidermal Growth Factor (EGF) is a substrate (for CPM), thus modulating EGF-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) interactions, finally changing tumor biology in EGFR tumors. In that case inhibition of CPM could possibly be a new anti-cancer drug target.

Measuring CPM, it's possible to distinguish different types of cancer. Co-expression of CPM with EGFR, both located close to one another on the cell membrane, reveals a possible biomarker in clear-cell lung carcinoma, as well as co-expression of CPM with MDM2 in well-differentiated liposarcomas. This co-expression was not detected in lipomas.

CPM is also expressed on tumor infiltrating M2 macrophages. This could promote or inhibit tumor growth, but more research is necessary.



# FISIOLOGÍA

# Inducción de células madre pluripotenciales a partir de factores definidos

Cristina Mas Bargues

Tutores: Consuelo Borrás y José Viña

Dpto de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

## Introducción:

El laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València está, entre otras cosas, especializado en la obtención y caracterización de células madre. El presente trabajo tiene como objetivo, adquirir conocimientos sobre este tema en base a la consulta de los trabajos realizados por los especialistas en este tema.

## Material y métodos:

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los trabajos de Yamanaka S. y Gurdon J., galardonados en 2012 con el Premio Nobel de Medicina por sus investigaciones en el campo de las células madre. Los dos científicos fueron premiados por descubrir cómo se pueden reprogramar las células maduras para que se conviertan en células pluripotentes, capaces de transformarse en cualquier tipo celular, lo que ha revolucionado la comprensión de cómo se desarrollan las células y los organismos.

## Resultados y Discusión:

El resultado de esta revisión bibliográfica ha permitido comprender cómo se puede realizar en el laboratorio la inducción de células madre pluripotentes (iPSC) a partir de embriones de ratón o fibroblastos adultos mediante la introducción de sólo cuatro factores: Oct3/4, Sox2, c-Myc y Klf4. El trasplante subcutáneo de iPSC en ratones inmunodeprimidos (desnudos) resultó en la formación de tumores conteniendo tejidos de las tres capas germinativas. La inyección de iPSC en blastocistos contribuyó al desarrollo de los embriones de ratón.

## Conclusiones:

El descubrimiento es un paso importante en el control de la pluripotencia, el cual permitirá en un futuro la creación de células pluripotentes directamente derivadas de células somáticas de los pacientes. Es decir, reprogramando estas células humanas, se han creado nuevas oportunidades para estudiar enfermedades y desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y terapia. No obstante, no debemos olvidar las posibles implicaciones éticas de la aplicación de este descubrimiento.

## Referencias:

Tokuzawa Y, Kaiho E, Maruyama M, Takahashi K, Mitsui K, Maeda M, Niwa H, Yamanaka S. Fbx15 is a novel target of Oct3/4 but is dispensable for embryonic stem cell self-renewal and mouse development. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(8): 2699-708.

Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126(4): 663-76.

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 131(5): 861-72.

Okita K, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011; 366(1575): 2198-207.

Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell.* 2012; 10(6): 678-84.

## Thiol chemistry in experimental acute pancreatitis

ML. Moreno<sup>1</sup>, J. Escobar<sup>1</sup>, A. Izquierdo-Álvarez<sup>2</sup>, A. Martínez-Ruiz<sup>2</sup>, J. Sastre<sup>1</sup>.

Tutors: J. Escobar<sup>1</sup>, J. Sastre<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Physiology, University of Valencia, Spain.

<sup>2</sup>Hospital de la Princesa, Madrid, Spain.

### Introduction:

Glutathione oxidation and protein glutathionylation are considered hallmarks of oxidative stress in cells. It is also known that there is a depletion in the levels of GSH in pancreas during acute pancreatitis. Our aims were to analyze the redox status of free thiols and to identify mixed disulfides and targets of redox signaling in pancreas in experimental acute pancreatitis.

### Methods:

Acute pancreatitis was induced by intraductal infusion of 3,5% sodium taurocholate in rats. A group of rats were injected intraperitoneally with 50 mg/kg N-acetylcysteine prior to induction of pancreatitis. Laboratory techniques performed were redox fluorescence switch, western blot, diagonal electrophoresis, phosphatase activity assays, HPLC-MS/MS and electrophoresis with monobromobimane.

### Results and discussion:

GSH depletion in pancreas in acute pancreatitis was not associated with any increase of the oxidized form and without protein glutathionylation. Cysteine levels significantly increased in pancreas after induction of pancreatitis. Protein cysteinylolation was absent in pancreas under basal conditions but increased markedly in the disease. Protein gamma-glutamyl cysteinylolation rose progressively.

As targets of disulfide stress in acute pancreatitis were found: Ribonuclease inhibitor 1, thioredoxin 1, APE1/Ref1, Keap-1, protein disulfide isomerase, PP2A, SHP1, SHP2, peroxiredoxin IV, albumin,  $\alpha$ -amylase, and elongation factor 1 $\alpha$  because they suffered oxidation. Activities of serine/threonine phosphatases were studied to confirm the functional relevance of disulfide stress in acute pancreatitis. There was a loss of PP2A and tyrosine phosphatase activities in pancreatitis, which was abrogated by N-acetyl cysteine.

### Conclusions:

Disulfide stress should be considered as a novel type of oxidative stress involved in redox signaling in acute inflammation associated with protein cysteinylolation without glutathione oxidation. Two types of targets should be considered in disulfide stress: redox buffers (ribonuclease inhibitor, albumin); and redox-signaling thiols (thioredoxin 1, APE1/Ref1, Keap1, protein phosphatases, and protein disulfide isomerase). All of these targets exhibit great relevance in biological processes.

## A ploidy study in murine hepatocytes

Tormos AM.(a), Bonora-Centelles A.(a) Taléns-Visconti R.(b), Bonora-Centelles A. (a) Sastre J.(a)  
(a) Department of Physiology, University of Valencia, Spain. (b) Department of Pharmaceutical  
technology, University of Valencia, Spain

### Introduction:

Hepatocytes, as other animal cells as cardiomyocytes, megacariocytes, Purkinje neurons, trophoblast giant cells and retinal ganglion cells seem to take part in a developmental program resulting in the formation of poliploidies(1).

In the case of the hepatocytes, this process of polyploidiazation is asocciated to senescence and it confers them an incapacity to proliferate. In fact, polyploidization is an aging marker. This polyploidization includes two kind of processes: On the one hand, the formation of 2n, 4n and 8n nuclei and on the other hand the formation of binucleated cells (2,3).

There are several studies that analyze the regenerative capacity of the liver (proliferation) after partial hepatectomy. This stimulus can make hepatocytes proliferate, but it turns them into less complex ploidy forms in order to facilitate the division. (1).

### Methods:

- Mice hepatocyte isolation with collagenase method.
- Hepatocyte culture.
- Mice hepatocyte isolation with pepsin+trypsin digestion from paraformaldehyde fixed liver.
- Conventional flow cytometry
- Imaging flow cytometry (Amnis)

### Results and discussion:

The isolation of hepatocytes by collagenase produces an stress to the cell that ends up with the formation of binucleated cells.

Taking into account that binucleation can be associated with cytokinesis defects caused by oxidative stress, N-Acetyl cystein was used in the isolation of hepatocytes. Little changes were found in the ploidy rate.

### Conclusion:

Although the isolation of hepatocytes with the collagenase method is the most addecuate for the culture of these cells,in our opinion, the isolation of hepatocytes from fixed liver is the best way in order to perform cell cycle analysis, because the ploidy profile appears to be the physiological one.

### References:

1. Gentric G, Desdouets C, Celton-Morizur S. Hepatocytes polyploidization and cell cycle control in liver physiopathology. *Int J Hepatol.* 2012.
2. Lu MH, Hinson WG, He D, Turturro A, Hart RW. Hepatic nuclear ploidy distribution of dietary-restricted mice. *Environ Health Perspect.* 1993.
3. Tormos AM, Arduini A, Talens-Visconti R, Del Barco Barrantes I, Nebreda AR, Sastre J. Liver-specific p38 $\alpha$  deficiency causes reduced cell growth and cytokinesis failure during chronic biliary cirrhosis in mice.*Hepatology.* 2012.

# Producción de prostanoides en células endoteliales humanas expuestas a hormonas sexuales

Daniel Pérez-Cremades<sup>a</sup>, Christian Alite<sup>b</sup>, Ana Mompeón<sup>a</sup>, Xavi Vidal-Gómez<sup>a</sup>, Macarena Lazaro-Franco<sup>a</sup>, Carlos Bueno-Beti<sup>b</sup>, Susana Novella<sup>a,b</sup>, Carlos Hermenegildo<sup>a</sup>.

Tutores: Carlos Hermenegildo Caudevila, Susana Novella del Campo

<sup>a</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universitat de València; <sup>b</sup>Fundación de investigación – INCLIVA.

## Introducción:

Existen diferencias en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares entre sexos. Este fenómeno se ha explicado por el efecto que las hormonas sexuales ejercen sobre la función vascular. El endotelio vascular, como diana para las hormonas sexuales, liberan componentes vasoactivos capaces de regular el tono vascular. Entre ellos los prostanoides juegan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis vascular, mediando acciones contrapuestas: vasodilatación mediante liberación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y vasoconstricción, a través del tromboxano (TXA<sub>2</sub>).

El objetivo de este trabajo es determinar el papel de las hormonas sexuales (femeninas y masculinas) en la producción de prostanoides por parte de las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano (HUVEC).

## Material y métodos:

HUVEC fueron expuestas a concentraciones fisiológicas (1-100nM) de estradiol, progesterona y testosterona durante 24 horas. La producción de PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub> fue cuantificada mediante ELISA competitivo (Cayman). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA y método de Bonferroni. Los datos fueron expresados como el porcentaje respecto al control (media ± SEM).

## Resultados y Discusión:

El estradiol incrementa la producción de PGI<sub>2</sub> de forma dosis dependiente a partir de 10 nM (p < 0,05 vs control), sin afectar la producción de TXA<sub>2</sub>. La progesterona ejerce un efecto similar sobre la producción de PGI<sub>2</sub> (p < 0,01 vs control) además de provocar una disminución significativa en la producción de TXA<sub>2</sub> (p < 0,05 vs control). Las células endoteliales expuestas a testosterona mostraron un aumento significativo en la producción de PGI<sub>2</sub> (p < 0,05 vs control), sin afectar los niveles de TXA<sub>2</sub>.

## Conclusiones:

Estradiol, progesterona y testosterona modifican el perfil PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> en la producción de prostanoides en las células endoteliales humanas.

## Agradecimientos:

Trabajo financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS 10/00518 y Red Cardiovascular RD12/0042/0052) y el subprograma "Atracció del Talent" de VLC-CAMPUS, Universitat de València.

## Transición fetal neonatal bajo condiciones hipóxicas

Isabel Torres-Cuevas; Elena Cubells MD; Julia Kuligowski PhD; Máximo Vento MD PhD  
Tutores: Javier Escobar; Julia Kuligowski  
Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia

### Introducción:

Después del nacimiento se producen cambios bruscos en la oxigenación del recién nacido que llevan asociado un estrés oxidativo (EO) *fisiológico* necesario para el desarrollo de ciertos órganos como el pulmón. Para afrontar los efectos nocivos asociados al EO, el feto en la última etapa de gestación experimenta un aumento en su defensa antioxidante. El estrés oxidativo puede ser mayor al producirse complicaciones durante el nacimiento como episodios de asfixia/reoxigenación en los recién nacidos. Además, en bebés prematuros esa situación se puede agravar debido a una mayor inmadurez de su defensa antioxidante.

El objetivo es evaluar si la hipoxia pre-condicionante mejora la adaptación postnatal en un modelo de transición fetal neonatal en ratón.

### Material y Métodos:

La fracción inspiratoria de oxígeno en ratones gestantes se redujo del 21% al 14% 8-12 horas antes del nacimiento y se restableció al 21% 6-8 horas después del nacimiento. El grupo control se mantuvo en 21%. Se determinaron glutatión reducido (GSH), oxidado (GSSG) y sus precursores [ $\gamma$ -glutamilcisteína ( $\gamma$ -GC) y L-cisteína] y la expresión de genes antioxidantes en cerebro y pulmón al día 1 y 7 de vida.

### Resultados:

El cociente GSH/GSSG en pulmón fue mayor en el grupo de hipoxia a P1 y P7 y en el cerebro a P7. Los niveles de  $\gamma$ -glutamilcisteína en el pulmón se incrementaron en P1 y en P7 en cerebro. También hubo un aumento significativo en los niveles de mRNA de *noq1*, *srnx1* y *gpx1* en el grupo de hipoxia a P1 en pulmón y de *gpx1* en cerebro a P1.

### Conclusiones:

La hipoxia pre-condicionante inmediatamente antes del nacimiento podría inducir protección frente al estrés oxidativo, produciendo un efecto agudo a nivel pulmonar debido al aumento del GSH y otro de mayor duración tanto a nivel pulmonar como cerebral debido a la disminución del GSSG.

### Referencias:

1. Vento M, Escobar J, Cernada M, Escrig R, Aguar M. The use and misuse of oxygen during the neonatal period. *Clin Perinatol* 2012;39:165-76.
2. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295:C849-68.
3. Vento M, Aguar M, Escobar J, Arduini A, Escrig R, Brugada M, Izquierdo I, Asensi MA, Sastre J, Saenz P, Gimeno A. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: Influence of gender and timing. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:2945-55.
4. Perrone S, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;Suppl 3:63-5.
5. Mariucci G, Ambrosini MV, Colarieti L, Bruscellini G. Differential changes in Cu, Zn and Mn superoxide dismutase activity in developing rat brain and liver. *Experientia* 1990;46:753-5.
6. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009;46:128-39.

## ¿Cuál es el papel de la autofagia en el cáncer de pulmón, antitumoral o protumoral?

Juan Luis Pascual Roquet-Jalmar  
Tutor: Julián Carretero Asunción

Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

### Introducción:

El carcinoma de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. Profundizar en el conocimiento de nuevas rutas bioquímicas, como la autofagia, puede ampliar el arsenal terapéutico actual para combatir esta patología.(1)

La autofagia es un proceso catabólico que permite la degradación de los componentes celulares, asegurando la eliminación de proteínas y orgánulos alterados o disfuncionales. Este sistema de reciclaje intracelular mantiene la homeostasis proporcionando sustratos para la producción de energía en condiciones fisiológicas normales y en procesos de estrés celular.(2) La desregulación de la autofagia está relacionada con la susceptibilidad a diversos trastornos fisiopatológicos graves como el cáncer(3), aunque el papel exacto que juega en el proceso de la carcinogénesis es objeto de un intenso debate científico.

### Resultados:

El análisis de la bibliografía disponible en la actualidad proporciona unos resultados paradójicos. Como estrategia anticarcinógena, la autofagia parece prevenir el daño tisular crónico que contribuye a la iniciación y progresión del cáncer(4,6). Por el contrario, una vez que el cáncer se ha establecido, muchas células cancerosas incrementan su balance energético vía autofagia, aumentando su supervivencia ante un microambiente tumoral hostil, o frente a la quimioterapia.(5)

### Discusión y conclusiones:

La modulación de la autofagia puede ser una estrategia terapéutica útil siempre y cuando se enfoque hacia la fase adecuada del desarrollo del cáncer. Nuestra línea de investigación experimental plantea la inhibición del proceso autofágico como agente antitumoral, y no como inhibidor de la carcinogénesis.

### Referencias:

1 Hsin-Yi Chen and Eileen White. Role of Autophagy in Cancer Prevention *Cancer Prev Res* 2011;4:973-983. Published online July 5, 2011.

2 Rajat Singh and Ana Maria Cuervo. Autophagy in the Cellular Energetic Balance *Cell Metabolism* 13, May 4, 2011 a2011 Elsevier Inc.

3 Jerry J. Jaboin, Misun Hwang, and Bo Lu. Autophagy in lung cáncer. *Methods Enzymol.* Author manuscript; available in PMC 2011 April 5.

4 Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev* 2007.

5 Jiyong Liang, Shan H. Shao, Zhi-Xiang Xu, Bryan Hennessy, Zhiyong Ding, Michelle Larrea, Seiji Kondo, Dan J. Dumont<sup>2</sup>, Jordan U. Gutterman<sup>1</sup>, Cheryl L. Walker, Joyce M. Slingerland & Gordon B. Mills. The energy sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27kip1 phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis.

6 Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, Criollo A, Maiuri MC, Tavernarakis N, et al. Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine and resveratrol. *Aging* 2009.

7 Amaravadi RK, Yu D, Lum JJ, Bui T, Christophorou MA, Evan GI, et al. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma. *J Clin Invest* 2007.

## **Modelo experimental murino de envejecimiento para el estudio de alteraciones vasculares**

Xavier Vidal-Gómez (a), Ana Mompeón (a), Macarena de Lazaro-Franco (a), Daniel Pérez-Cremades (a), Carlos Bueno-Betí (b), Pascual Medina (a), Gloria Segarra (a), Susana Novella (a,b), Carlos Hermenegildo (a)

Tutores: Carlos Hermenegildo Caudevilla(a), Susana Novella (a,b)

(a) Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universitat de València; (b) Fundación de investigación Sanitaria – INCLIVA, Hospital Clínic Universitari de València.

### **Introducción:**

El envejecimiento, factor clave en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, induce alteraciones funcionales y estructurales en los vasos sanguíneos cursando con disfunción endotelial y disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico. En mujeres, la entrada en la etapa del climaterio y la consiguiente disminución en los niveles de estrógenos circulantes, tiende a agravar este fenómeno fisiológico. El objetivo de nuestro estudio está orientado a obtener un modelo experimental murino de envejecimiento en hembras. Para ello, estudiamos la relación del envejecimiento con parámetros hemodinámicos como presión arterial y frecuencia cardíaca, en un modelo de ratonas con senescencia acelerada.

### **Material y métodos:**

Se midió la presión arterial en 6 ratonas con predisposición al desarrollo de senescencia acelerada (SAMP8) y en 6 resistentes a la senescencia (control, SAMR1), por el método del tail cuff previo acondicionamiento de los animales. Se realizaron varias medidas consecutivas durante 8 días al mes desde los 4 hasta los 9 meses de edad. La estadística empleada fue ANOVA multivariante y el post-test de Bonferroni. Los datos están expresados como la media  $\pm$  SEM.

### **Resultados y Discusión:**

Se observaron diferencias en los valores de presión arterial media registrados en ambas cepas de ratonas ( $p < 0,05$ , SAMR1 vs. SAMP8), siendo significativamente más elevados los presentados por las ratonas senescentes SAMP8 ( $p < 0,001$ , 4 meses vs. 9 meses SAMP8). En ambas cepas también tiene lugar un aumento de la frecuencia cardíaca no existiendo diferencias entre cepas, pero sí con la edad ( $p < 0,01$ , 4 meses vs. 9 meses).

### **Conclusiones:**

En nuestro modelo experimental de senescencia acelerada SAMP8 tiene lugar tanto un aumento de la presión arterial como de la frecuencia cardíaca con la edad. Estos resultados nos permiten considerar a las SAMP8 como un modelo adecuado para el estudio del envejecimiento vascular en hembras.

### **Agradecimientos:**

Financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, ISCIII (FIS 10/00518 y RED Cardiovascular RD12/0042/0052).

### **Referencias:**

- 1: Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P, Hermenegildo C. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? *Front Physiol.* 2012;3:165.
- 2: Novella S, Dantas AP, Segarra G, Novensà L, Bueno C, Heras M, Hermenegildo C, Medina P. Gathering of aging and estrogen withdrawal in vascular dysfunction of senescent accelerated mice. *Exp Gerontol.* 2010 Nov;45(11):868-74.
- 3: Novella S, Dantas AP, Segarra G, Novensa L, Heras M, Hermenegildo C, Medina P. Aging enhances contraction to thromboxane A(2) in aorta from female senescence-accelerated mice. *Age (Dordr).* 2013 Feb;35(1):117-28.

# Búsqueda y caracterización de “Cancer Stem Cells” en líneas celulares de melanoma humano

Crespo Belenguer, Daniel Tomás; Pulido Endrino, Inés; Rodríguez Romero, María Lucía; Sirerol Talens, Joan Antoni

Tutores: Carretero Asunción, Julian; Ortega Valero, Ángel  
Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia

## Introducción:

El melanoma maligno es uno de los cánceres que presenta un peor pronóstico, dada su elevada capacidad metastásica y su resistencia a la quimioterapia convencional (1). Recientemente se ha postulado la posible existencia de "cancer stem cells" (CSC), una población muy minoritaria dentro de un tumor, que expresaría un programa transcripcional pseudoembrionario (2). Estas poblaciones podrían ser las causantes de la resistencia al tratamiento y las metástasis, con el consecuente fracaso terapéutico. En los últimos años, se han ido caracterizando diferentes marcadores y rasgos fenotípicos como CD24, CD34, CD44, CD133, SCA1, c-KIT, la actividad ALDH, la capacidad para formar esferoides en condiciones especiales como posibles marcadores CSC en diferentes tipos tumorales, incluido el melanoma. En este trabajo pretendemos caracterizar esta presunta subpoblación CSC en un amplio panel de líneas de melanoma humano (3).

## Material y métodos:

Las líneas celulares de melanoma empleadas fueron cultivadas in vitro en condiciones estándar (cultivo bidimensional en monocapa) y en condiciones CSC, o condiciones 3D (cultivo de esferoides en medio sintético). Los niveles de CD24, CD44, CD133 y actividad ALDH fueron analizados mediante citometría de flujo y "cell sorting".

## Resultados y Discusión:

La capacidad para formar esferoides y la expresión de los marcadores CSC en el cultivo estándar 2D varió ampliamente en función de la línea celular analizada, no existiendo correlación aparente con el genotipo. No obstante, la expresión de algunos marcadores CSC cambió dramáticamente en las células aisladas a partir de los esferoides.

## Conclusiones:

El ensayo de formación de esferoides permite enriquecer la subpoblación celular iniciadora de tumores. Esta subpoblación sufre un enriquecimiento de la fracción de células CD24 positivas, por lo que postulamos que este marcador podría dirigir el fenotipo CSC en el melanoma, de ser así, podría ser una diana terapéutica cuyo bloqueo podría disminuir la resistencia a la quimioterapia y el desarrollo de las metástasis.

## Referencias:

1. Chin L. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(8):559-70. Epub 2003/08/02.
2. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res*. 2005;65(20):9328-37. Epub 2005/10/19.
3. Held MA, Curley DP, Dankort D, McMahan M, Muthusamy V, Bosenberg MW. Characterization of melanoma cells capable of propagating tumors from a single cell. *Cancer Res*. 2010;70(1):388-97. Epub 2010/01/06.

## Acute and chronic nitric oxide production by estradiol-treated human endothelial cells

Macarena de Lázaro-Franco (a), Carlos Bueno-Betí (b), Daniel Pérez-Cremades (a), Ana Mompeón (a), Xavier Vidal-Gómez (a), Susana Novella (a, b), Carlos Hermenegildo (a).

Tutors: Carlos Hermenegildo Caudevilla, Susana Novella del Campo.

(a) Department of Physiology, University of Valencia, Spain;(b) Research Foundation, Hospital Clínico of Valencia – INCLIVA, Spain.

### Introduction:

Estradiol stimulates vascular nitric oxide (NO) production. NO plays an important role in endothelial physiology and is related to the cardiovascular protection of premenopausal women, supporting the important role of estrogen in the release of NO. Our aim was to compare the acute and chronic effects of estradiol, and the role of estrogen receptors, on NO production in cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

### Material and methods:

HUVEC were exposed to physiological concentrations of estradiol for different times up to 24 hours. In some experiments, the unspecific estrogen receptor ICI182780 or the NO synthase inhibitor L-NAME were used prior to estradiol exposure. Cells were incubated with DAF-FM, a fluorescent probe for NO detection. Detection was carried out using an inverted fluorescence microscope. ANOVA test and then Bonferroni's test were performed. Data are expressed as a percentage of control values, and are mean  $\pm$  SEM.

### Results and Discussion:

Estradiol induced a release of NO in a dose- and time-dependent manner, reaching the maximal effect at 10 nM after 24 hours of exposure. The effect was completely abolished in the presence of ICI182780 (1  $\mu$ M), suggesting the involvement of the classical estrogen receptors alpha and beta. This effect was entirely due to endothelial NO synthase, since was completely prevented after exposure to L-NAME (100  $\mu$ M).

### Conclusion:

Physiological concentrations of estradiol are able to acutely increase the NO production in human endothelial cells, an effect enhanced after 24 hours, suggesting the involvement of estrogen-receptor mediated, genomic actions.

### Acknowledgments:

Supported by Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación, ISCIII (FIS 10/00518 and RED Cardiovascular RD12/0042/0052).

### References:

Sobrino, A., M. Mata, A. Laguna-Fernandez, S. Novella, P. J. Oviedo, M. A. Garcia-Perez, J. J. Tarín, A. Cano, and C. Hermenegildo. 2009. "Estradiol stimulates vasodilatory and metabolic pathways in cultured human endothelial cells." *PLoS One*. 4:e8242.

Novella, S.; Laguna-Fernandez, A.; Lázaro-Franco, M.; Sobrino, A.; Bueno-Betí, C.; Tarín, J. J.; Monsalve, M.; Sanchís, J. y Hermenegildo, C. (2013) Estradiol, acting through estrogen receptor alpha, restores dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and nitric oxide production in oxLDL-treated human arterial endothelial cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 365 11-16.

## **Endothelial progenitor cells: Isolation, culture and phenotypic and functional characterization**

Carlos Bueno-Betí (b), Macarena Lázaro-Franco (a), Daniel Pérez-Cremades (a), Ana Mompeón (a), Xavi Vidal-Gómez (a), Susana Novella (a,b), Carlos Hermenegildo (b)

Tutores Carlos Hermenegildo Caudevilla, Susana Novella del Campo

(a) Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Valencia. (b) Hospital Clínico Universitario of Valencia Research Foundation – INCLIVA.

### **Introduction:**

Endothelial progenitor cells (EPC) are involved in endothelium integrity maintenance. Several protocols for EPC isolation and culture have been published so far, but not them all give rise to functional endothelial cells. A method for true endothelial cells isolation and culture from peripheral blood is presented here.

### **Material and methods:**

Mononuclear cells (MNC) from 25 mL of blood were isolated by density gradient. MNC were seeded onto fibronectin-treated plates in EGM-2 media (Lonza). 24 hours after seeding, adhered cells were selected and further cultured until first EPC colonies appeared. Endothelial marker KDR (VEGFR1), CD31 (PECAM) and CD146 (MCAM) and leukocyte marker CD45 expression was assessed by flow cytometry. Von Willebrand factor (vWF) expression and nitric oxide (NO) production was determined by immunofluorescence by using anti-vWF antibody (Abcam) conjugated with fluorescein isothiocyanate (FITC) and DAF-FM (Invitrogen) probe respectively. In vitro vasculogenic ability was studied by seeding isolated EPC on Matrigel matrix (BD).

### **Results y Discussion:**

Our method allows the isolation of EPC in 80% of the processed samples in a mean time of 12 days. Every EPC culture obtained showed cobblestone-like morphology, expressed endothelial markers KDR, CD31, CD146 and vWF, and lack the expression of leukocyte marker CD45. Functionally, isolated EPC were able to produce NO and to form tube-like structures on Matrigel matrix in all cases.

### **Conclusions:**

This method allows the isolation and culture of EPC with morphological and functional characteristics similar to those found in mature endothelial cells.

### **Acknowledgments:**

Supported by Ministerio de Ciencia e Innovación, ISCIII (FIS 10/00518 and RED Cardiovascular RD12/0042/0052).



# MEDICINA PREVENTIVA

## L-Carnitina en nutrición

Carlos Moya Aragón; Juan Carlos Moltó Cortés.  
Dpto. de Medicina Preventiva y salud pública, ciencias de la alimentación, toxicología y medicina legal-  
Facultad de Farmacia-Universidad de Valencia

### Introducción:

En España en el año 2000 la obesidad afectaba al 14.5% de los individuos, y el sobrepeso al 38.5%<sup>1</sup>. Sobrepeso y obesidad son trastornos ligados a un gran número de patologías<sup>2, 3</sup>, por lo que el consumidor demanda complementos alimenticios o fármacos, que le permitan mejorar su estado de salud. La suplementación en la alimentación está siendo usada por atletas, para mejorar el rendimiento<sup>4</sup>. La L-carnitina cumple un papel importante en el proceso de  $\beta$ -oxidación mitocondrial, por ello, podría ser usada para mejorar el rendimiento atlético<sup>5</sup>. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es: Describir y analizar los efectos de la suplementación con L-carnitina tanto en personas con obesidad y sobrepeso como para aquéllas que quieren mejorar su rendimiento deportivo.

### Material y métodos:

Revisión de la literatura científica en diferentes bases de datos electrónicas (Pubmed, Scielo y Cockrane).

### Resultados y Discusión:

De los 7 estudios analizados, 1 en animales, 2 en personas con sobrepeso y 4 con actividad física, sólo en los estudios con sobrepeso se obtuvo algún resultado positivo la administración de L-carnitina. Todos, excepto uno (254 personas) presentan una muestra pequeña ( $n \leq 21$ ), por lo que no son muy representativos.

### Conclusiones:

Existen numerosos estudios sobre la suplementación de la L-carnitina y sus efectos sobre la pérdida de peso y el rendimiento de deportivo, sin embargo no existe suficiente evidencia científica que permita afirmar que la suplementación con L-carnitina mejore el rendimiento deportivo o contribuya a la pérdida de peso.

### Referencias:

SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Med. Clin. (Barc) 2000;115:587-97.

JS, Maratos E. Obesity. En "Harrison's principles of internal medicine" 16th edition; 2005 pp. 422-429.

Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, et al. Consenso SEEDO para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Rev. Esp. Obes.2007; 5 (3): 135-75.

Gomez MR, Tirapegui J. Relação de alguns suplementos nutricionais e o desempenho físico. Arch latinoam Nutri 2000;50:317-329.

Gomez Campos, R. Arruda, Miguel de, Pinhero Ramos, F, Cossio-Bolaños, M.A 2012. Efectos de la suplementación de carnitina sobre el nivel de fatiga muscular del gastrocnemio de ratas entrenadas y sedentarias. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum 2012, 14(3):324-332

## Presencia de acanthamoeba en aguas de consumo y lentes de contacto

Laura Marti Ferri & Pablo Martínez Pérez.M<sup>a</sup> Auxiliadora Dea Ayuela.  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad CEU-Cardenal Herrera

### Introducción:

Acanthamoeba es una ameba de vida libre con cierta preadaptación al parasitismo. Está ampliamente distribuida en el mundo y se ha aislado en aguas de río, piscinas, fuentes, tierra, equipos de diálisis, en secreciones nasales y exudados faríngeos<sup>1</sup>. El objetivo del presente estudio fue analizar la presencia de Acanthamoeba en aguas de fuentes de las provincias de Valencia y Alicante y en lentes de contacto.

### Material y métodos:

Se recogieron muestras de lentes de contacto (n=15) de personal universitario, y se les proporcionó una encuesta sobre los hábitos de uso. Además se recolectaron aguas de fuentes públicas (n=51). Éstas fueron filtradas a través de filtros de 45 micras, dichos filtros se depositaron en placas de agar no-nutritivo y se incubaron. Tras 10 días fueron observadas al microscopio y en los casos positivos se tomó una muestra que fue teñida con tricrómico para la observación de los quistes. Las lentes se lavaron en medio Page, se sembró en placas de agar y se observó el crecimiento.

### Resultados y Discusión:

Un 18% de las muestras recogidas en Valencia y un 48% de las procedentes de Alicante fueron positivas para Acanthamoeba. Además, en una de las lente de contacto se observó la presencia de unas estructuras móviles compatibles con trofozoitos de Acanthamoeba. El contacto directo con dicha ameba es la principal vía de contagio, representando un riesgo para la salud humana.

### Conclusiones:

Los datos obtenidos evidencian la presencia de Acanthamoeba en aguas de fuentes públicas, que aunque con porcentajes muy distintos en las provincias analizadas, muestran valores similares a las de otros estudios en países de nuestro entorno.

Se ha correlacionado un aumento de la queratitis por Acanthamoeba con el aumento del uso de lentillas junto con la higiene inadecuada en individuos inmunocompetentes<sup>2</sup>.

### Referencias:

1. Visvesvara, GS; Moura, H; Schuster FL. 2007. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea. FEMS Immunol Med Microbiol, 50:1-26.
2. Seal D; Stapleton F & Dart J. 1992. Possible environmental sources of Acanthamoeba spp in contact lens wearers. Br J Ophthalmol, 76: 424-427.

# Influencia del estímulo de amamantamiento sobre la expresión de per1 en células neuroendócrinas del hipotálamo de coneja

E. Meza\*, S. M. Waliszewski, M. Caba\*

, \*Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver. México.

\*Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Veracruz Ver. México.

## Introducción:

En el presente estudio exploramos el patrón diario de expresión de la proteína reloj PERIOD 1 (PER 1) en células inmunoreactivas a tirosina hidroxilasa (TH-ir) del hipotálamo de conejas en diferentes horarios de amamantamiento. Ésta enzima participa en la síntesis de catecolaminas y es utilizada para identificar células catecolaminérgicas en diferentes tejidos.

## Material y métodos:

Se utilizaron conejas de raza nueva Zelanda, las cuales fueron alojadas en jaulas de acero inoxidable con iluminación controlada en ciclos de luz/oscuridad 12/12h. Se exploró la expresión de PER1 en conejas intactas (grupo intacto) y en el día 7 de lactancia, fueron divididas en dos grupos, a un grupo se le permitió amamantar en la noche (LAR-ZT19) y al otro en el día (AR-LZT03). La identificación de las células TH-ir fue por medio de la técnica de inmunohistoquímica.

## Resultados y Discusión:

Se identificó la expresión de PER 1 en conejas intactas, y lactantes con acceso restringido en ZT03 y ZT19. Se apreciaron cambios significativos entre el grupo intacto y el grupo lactante respectivo ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ).

## Conclusiones:

La expresión de PER1 en células TH-ir permanece en conejas lactantes privadas del estímulo de amamantamiento, así mismo las conejas intactas tienen una oscilación diaria de PER1 con una mayor expresión al inicio de la fase de oscuridad.

## Agradecimientos:

Queremos agradecer a la Dra. Rae Silver por sus útiles comentarios sobre el manuscrito y Biol. Mercedes Acosta por su ayuda con el mantenimiento y el cuidado de la colonia de conejos.

## Referencias:

Lloyd HG, McCowan D. Some observations on the breeding burrows of the wild rabbit, *Oryctolagus cuniculus*, on the island of Skokholm. *J Zool (Lond)* 1968; 156: 540–549.

Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 647–676.

Sládek M, Sumová A, Kovačiková Z, Bendová Z, Laurinová K, Ilnerová H. Insight into molecular core clock mechanism of embryonic and early postnatal rat suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6231–6236.

Yan L, Foley NC, Bobula JM, Kriegsfeld LJ, Silver R. Two antiphase oscillations occur in each suprachiasmatic nucleus of behaviorally split hamsters. *J Neurosci* 2005; 25: 9017–9026.

Meza E, Juárez C, Morgado E, Zavaleta Y, Caba M. Brief daily suckling shifts locomotor behavior and induces PER1 protein in paraventricular and supraoptic nuclei, but not in the suprachiasmatic

# PARASITOLOGÍA



# Inmunidad protectora frente a *Echinostoma caproni* inducida por la infección por *Syphacia muris*

Alba Cortés Carbonell

Tutor: Rafael Toledo Navarro

Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València

## Introducción:

Aunque las coinfecciones helmintianas son un hecho habitual en la naturaleza, las interacciones entre dos especies de helmintos en un mismo hospedador y sus consecuencias han sido poco estudiadas. Los estudios en nuestro laboratorio han constatado la existencia de una interacción antagonista entre los helmintos *Syphacia muris* y *Echinostoma caproni* en rata. La existencia de una infección previa por *S. muris* dificulta la infección posterior por *E. caproni*, a pesar de que el hábitat de parasitación de estos helmintos es diferente, intestino grueso e íleon respectivamente (Trelis *et al.*, 2013). En este trabajo se analizan distintos parámetros inmunológicos y fisiológicos que podrían explicar esta interacción.

## Material y Métodos:

Se ha estudiado la respuesta de anticuerpos local y sistémica generada en ratas infectadas con *S. muris*, así como la reactividad cruzada entre estos anticuerpos y los antígenos de *E. caproni* mediante ELISA indirecto. Además, se han analizado, por RT-PCR a tiempo real, los perfiles de expresión de citoquinas en distintos tejidos inmunoactivos y las variaciones en la expresión de mucinas a nivel del intestino delgado. Finalmente, los cambios inducidos por *S. muris* en la glicosilación del mucointestinal se analizaron mediante histoquímica con lectinas.

## Resultados y Discusión:

A pesar de que resulta complejo determinar los factores responsables del estado refractario generado frente a *E. caproni*, los datos obtenidos sugieren que tanto la acción de los anticuerpos, como las alteraciones mediadas por las citoquinas y los cambios en la glicosilación de mucinas inducidos por *S. muris* en el intestino delgado, podrían actuar sobre la metacercaria recién desenquistada de *E. caproni* y dificultar el anclaje y establecimiento de los vermes juveniles, facilitando su rápida expulsión.

## Conclusión:

El presente estudio pone de manifiesto que los oxyuros, desde el intestino grueso, son capaces de alterar la fisiología del intestino delgado afectando al desarrollo de otras especies parásitas y, posiblemente, a otros procesos fisiológicos.

## Agradecimientos:

Financiado por el proyecto PROMETEO/2009/081 de la Conselleria d'Educació, Generalitat Valenciana. Contrato predoctoral Atracció de Talent UV (autor, A.C.).

## Referencias:

Trelis M, Cortés A, Fried B, Marcilla A, Esteban JG & Toledo R. Protective immunity against *Echinostoma caproni* in rats induced by *Syphacia muris* infection. International Journal for Parasitology 2013. In press

# Estudio de proteínas de larvas L3i del parásito *Strongyloides stercoralis* con fines diagnósticos

Alicia Galiano Hernández

Tutores: Antonio Marcilla Díaz y J. Guillermo Esteban Sanchís

Departament de Biologia Celular i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

## Introducción:

La estrogiloidosis, causada por el nematodo parásito *Strongyloides stercoralis*, afecta a más de 100 millones de personas en el mundo. Se distribuye mayoritariamente en regiones tropicales y subtropicales, pero existen, además, microfocos en países industrializados de clima templado, como la costa mediterránea de España. En muchos casos la patología es asintomática, lo que dificulta el diagnóstico. Los métodos diagnósticos actuales son poco sensibles y específicos, requiriéndose mejoras en el diagnóstico de la enfermedad. En el presente trabajo se aborda el estudio de algunas de las proteínas más abundantes en el transcriptoma de la L3i de este parásito, valorando su posible interés diagnóstico.

## Material y Métodos:

Se ha diseñado parejas de cebadores para amplificar las regiones correspondientes a las proteínas más abundantes en el transcriptoma de la L3i de *S. stercoralis*. Posteriormente se ha subclonado en plásmidos de expresión para inducir la producción de las proteínas recombinantes en bacterias de la cepa M-15 de *E. coli*. Una vez inducidas y purificadas, las proteínas se enfrentaron, mediante *Slot blot*, a sueros de pacientes infectados y no infectados por el parásito para comprobar si son reconocidas por estos.

## Resultados y Discusión:

Se ha obtenido un total de 6 proteínas recombinantes, *Majorantigen*, *Trehalasa*, *Troponina-T*, *Catepsina-L*, *Puromicina* y *Ferritina-1*, de las que tan solo 4 han sido inducidas con éxito. De las proteínas *Major Antigen*, *Ferritina* y *Puromicina* se ha realizado un primer estudio para valorar su capacidad antigénica mediante *Slot blot*, observándose diferencias en la respuesta entre sueros de pacientes y controles en el caso de la proteína *Major antigen*.

## Conclusiones:

Nuevas estrategias diagnósticas son necesarias para poner de manifiesto la estrogiloidosis. En el presente estudio se ha obtenido proteínas procedentes de las larvas L3i del parásito que podrían resultar útiles en el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos.

## Agradecimientos:

Financiado por los proyectos: PS09/02355 del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y FEDER; PROMETEO/2009/081 de la Conselleria d'Educació, Generalitat Valenciana; UV-AE-10-23739 yUV-INV-AE11-40915 de la Universitat de València.

## Referencias:

Carrada-Bravo T. *Strongyloides stercoralis*: Ciclo vital, cuadros clínicos, epidemiología, patología y terapéutica. Revista mexicana de patología clínica 2008; 55:88-110

Pérez-García A. Contribución al conocimiento proteómico de larvasL3e de *Strongyloides stercoralis* de la comarca de La Safor (Valencia). Tesis doctoral 2010;177p.

Marcilla A, Sotillo J, Pérez-García A, Igual-Adell R, Valero ML, Sánchez-Pino MM, Bernal D, Muñoz-Antolí C, Trelis M, Toledo R, Esteban JG. Proteomic analysis of *Strongyloides stercoralis* L3 larvae. Parasitology 2010;137:1577–1583.

Marcilla A, Garg G, Bernal D, Ranganathan S, Forment J, Ortiz J, Muñoz-Antolí C, Dominguez MV, Pedrola L, Martínez-Blanch J, Sotillo J, Trelis M, Toledo R, Esteban JG. The transcriptome analysis of *Strongyloides stercoralis* L3i larvae reveals targets for intervention in a neglected disease. PLoS neglected tropical diseases 2012;6:e1513.

# Parasitismo múltiple y sobrepeso en un ratón de campo del Parc Natural de la Serra Calderona

Ángela L. Debenedetti y Sandra Sáez-Durán  
Tutores: Màrius V. Fuentes i Ferrer y M. Teresa Galán-Puchades  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València

## Introducción:

El multiparasitismo o superparasitismo se define como la presencia simultánea de dos o más especies parásitas en un mismo hospedador, siendo un fenómeno habitual en la naturaleza. Este trabajo describe el caso de un ratón de campo con evidente sobrepeso y que además era hospedador de múltiples especies de helmintos. Su presencia en un área afectada por un desastre natural respalda la asociación entre ambientes inestables y parasitismo inusual.

## Material y métodos:

El ratón estudiado pertenece a un área en regeneración post-incendio de la Serra Calderona (Comunitat Valenciana) cuya evolución en relación a las poblaciones de micromamíferos y su helmintofauna se lleva estudiando desde hace más de 20 años.

## Resultados y discusión:

El ratón de campo fue capturado en primavera de 2011 mostrando un peso de 22.5 g. Recapturado en invierno de 2012 alcanzaba los 44,0 g, suponiendo un incremento de peso superior a lo normal en estos roedores durante ese período. El ratón estaba parasitado por 31 individuos pertenecientes a 7 especies diferentes: 4 *Brachylaima* spp. (Trematoda); 4 *Gallegoides arfaai*, 6 *Taenia parva* larvae (Cestoda); 1 *Mastophorus muris*, 6 *Syphacia stroma*, 3 *Syphacia frederici* y 7 *Trichuris muris* (Nematoda). Las larvas de *T. parva* (12,0 g), supusieron más del 25% del peso total del roedor, siendo por tanto ésta la causa real de su sobrepeso. Además, estas larvas presentaban una intensidad de parasitación superior a la registrada anteriormente en este enclave mediterráneo, surgiendo como una estrategia ecológica que aumentase las probabilidades de éxito para cerrar el ciclo biológico del parásito.

## Conclusiones:

Este estudio demuestra que el multiparasitismo puede ser causa de sobrepeso. Su hallazgo en un área en regeneración post-incendio refuerza la teoría de que un ecosistema inestable puede conducir a situaciones inusuales en la relación parásito-hospedador que suponen un incremento en la patología de la infección.

## Agradecimientos:

Este estudio ha sido posible gracias al proyecto CGL2007-61173/BOS del Ministerio de Ciencia y Tecnología, Madrid, España, así como a los permisos concedidos por la Conselleria de Medi Ambient de la Generalitat Valenciana.

## Referencias:

Bordes F, Morand S. The impact of multiple infections on wild animal hosts: a review. *Infect Ecol Epidemiol* 2011; 1: 7346.

Fuentes MV, Sainz-Eliphe S, Sáez-Durán S, Galán-Puchades MT. The helminth community of the wood mouse *Apodemus sylvaticus* in a Mediterranean ecosystem in regeneration ten years after a wildfire. *J Helminthol* 2010; 84: 39-48.

Holmes JC. Parasites as threats to biodiversity in shrinking ecosystems. *Biodiv Conserv* 1996; 5: 975-983.

Lafferty KD & Holt RD. How should environmental stress affect the population dynamics of disease? *Ecol Lett* 2003; 6: 654-664.

# Haplotipaje molecular de moluscos transmisores de la fascioliasis en España y Bolivia

Lucia María Mateo Arenas

Tutores: M Dolores Bargues Castelló y Patricio Artigas Bascur

Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

## Introducción:

La fascioliasis es una parasitosis hepática causada por la ingestión de agua y verduras contaminadas con metacercarias de *Fasciola* (*F. hepatica* y *F. gigantica*) que afecta de forma cosmopolita a humanos y ganado. En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, cabe destacar el papel del hospedador intermediario, caracoles de la familia de los lymnaeidos, como transmisores de la fascioliasis. El estudio del haplotipo de la especie *Galba truncatula*, como molusco transmisor de la enfermedad a nivel intercontinental, permite explicar las variaciones del ciclo biológico según la localización de este.

## Material y Métodos:

Se ha realizado un haplotipaje molecular de lymnaeidos (*Galba truncatula*) transmisores de fascioliasis en España y Bolivia mediante la secuenciación de marcadores del ADN ribosomal (ITS-1 e ITS-2) y ADN mitocondrial (COX1).

## Resultados y Discusión:

Los resultados obtenidos muestran que los lymnaeidos estudiados, a pesar de ser de la misma especie (*Galba truncatula*), presentan modificaciones genéticas a nivel de bases aisladas. Esto genera variaciones fenotípicas que mejoran su adaptación a cada zona geográfica. Las modificaciones en el haplotipo de los hospedadores intermediarios demuestran la plasticidad del molusco al entorno (altitud, latitud, clima,...).

## Conclusiones:

El haplotipaje molecular de lymnaeidos de Bolivia y España nos permitió confirmar que existe una variabilidad de haplotipos dentro de la única especie implicada en la transmisión, *G. truncatula* importada desde Europa. Su haplotipaje molecular ha permitido establecer la importancia de estos vectores en los diferentes patrones epidemiológicos y de transmisión de la fascioliasis en ambos países.

## Agradecimientos:

Estudio financiado por el Proyecto PROMETO 2012/042 de la Generalitat Valenciana, Valencia.

## Referencias:

Bargues MD, Mas-Coma S. Reviewing lymnaeid vectors of fascioliasis by ribosomal DNA sequence analyses. *Journal of Helminthology*. 2005; 79: 257-267.

Mas-Coma S, Funatsu IR, Bargues MD. *Fasciola hepatica* and lymnaeid snails occurring at very high altitude in South America. *Parasitology*. 2001; 123: 115-127.

## ¿Requiere la endolimaxosis de tratamiento farmacológico?

María José Irisarri-Gutiérrez

Tutores: Carla Muñoz-Antolí, Rafael Toledo Navarro y J. Guillemos Esteban Sanchís  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### **Introducción:**

La endolimaxosis es el término parasitológico con que se conoce la parasitación por la ameba intestinal, *Endolimax nana*. Es una especie cosmopolita de transmisión fecal-oral mediante quistes infectantes. Tradicionalmente es considerada una especie comensal, careciendo en consecuencia de relevancia clínica, lo que hace que, en ocasiones, no se reporte su hallazgo.

### **Material y Métodos:**

Se presenta el caso de una mujer valenciana de 54 años, sin antecedentes de viajes en el último año, que en los 3 meses últimos presenta episodios diarreicos, de 1-2 días de duración, seguidos de periodos de estreñimiento, acompañados de flatulencia, dolor abdominal y astenia. Los análisis de sangre, coprocultivo y de parásitos practicados resultaron sin hallazgos significativos o negativos. Una semana después de la última analítica, la paciente visita nuestro Departamento donde se le suministra 3 botes para la recogida de heces y 3 cintas de Graham.

### **Resultados:**

La analítica coproparasitológica practicada permitió evidenciar trofozoitos y quistes de *E. nana*. Se consensuó con su médico de cabecera la instauración de tratamiento farmacológico, el cual se llevó a cabo con metronidazol, 1 comprimido de 250mg/8h durante 5 días, desapareciendo la sintomatología intestinal. Los controles coproparasitológicos realizados a los 7, 15 y 30 días resultaron negativos.

### **Conclusiones:**

A la vista del caso reportado, en el que la clínica parece deberse a *E. nana*, convendría considerar la opción de tratar las infecciones por protozoos intestinales de los conocidos como no patógenos, sobre todo, cuando se descarte la existencia de otras causas infecciosas o no infecciosas. Además, remarcar la obligatoriedad de su reporte en el informe analítico, a pesar de no conferirle relevancia clínica, por cuanto que epidemiológicamente resulta básico romper la cadena de transmisión fecal-oral de los quistes infectantes, requiriéndose de una adecuada educación higiénico-sanitaria.

### **Referencias:**

Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica, Barcelona, Salvat. 1986; pág. 822.

Shah M, Bryan CT, Rajan D, Ahmed S, Suvramani K, Rizvon K, Mustacchia P. *Blastocystis hominis* and *Endolimax nana* co-infection resulting in chronic diarrhea in an immunocompetent male; Case Rep Gastroenterol 2012; 6:358-364.

Stauffer JQ, Levine WL. Chronic diarrhea related to *Endolimax nana*: response to treatment with metronidazole. Am J Dig Dis 1974; 19 (1): 59-63.

# Estudio retrospectivo del diagnóstico de la malaria en el Hospital Universitario General de Valencia, período 2006 – 2011

Rodrigo Stheeck Muñoz López<sup>1</sup>

Tutores: María Manuela Morales Suárez-Varela<sup>2</sup> y Enrique Ortega González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València

<sup>2</sup>Departamento Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultat de Farmàcia, Universitat de València

<sup>3</sup>Hospital Universitario General de Valencia

## Introducción:

La malaria es uno de los grandes problemas de salud pública en todo el mundo. Actualmente, a causa del aumento de los viajes internacionales a países tropicales como de la inmigración, y no llevar a cabo o no cumplir correctamente las pautas de la quimioprofilaxis, los casos de malaria han aumentado en la Comunidad Valenciana.

## Material y Métodos:

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en el Hospital General de Valencia. La recopilación de datos se basa en las historias clínicas de los pacientes de la Unidad de Enfermedades Infecciosas entre los años 2006-2011. Se ha tenido en cuenta criterios demográficos, clínicos, diagnóstico microbiológico e inmunológico y tratamiento.

## Resultados y Discusión:

De un total de 77 pacientes que pasaron consulta por sospecha de malaria la microscopía al ingreso fue positiva en 70 casos (90.90%) y 6 casos negativos para malaria, y 1 caso asintomático que se diagnosticó con PCR en una consulta de seguimiento del tratamiento de filariasis. La especie más frecuentemente fue *Plasmodium falciparum* (77.92%). La edad media fue 37 ( $\pm 14-71$ ) años. El origen y visita de los pacientes fue Guinea Ecuatorial. La agrupación de casos se produjo entre agosto y enero. Los síntomas más frecuentes en la clínica fueron fiebre, escalofríos y cefalea, sin diferencias entre especies. El 33,76% presentaron anemia, el 77,62% trombocitopenia y el 9,09% infección por VIH. El 63,63% de los casos fueron personas inmigrantes y el 10,40% turistas. Tan solo el 5,20% realizaron una profilaxis adecuada. El tratamiento en la mayoría de los episodios fue con Quinina/Doxiciclina. Se diagnosticaron 2 casos con malaria cerebral con ingreso a UCI.

## Conclusiones:

La presencia de malaria importada en la ciudad de Valencia se mantiene en el tiempo. La mayoría de los pacientes que viajaron a zonas endémicas de malaria, no realizaron una quimioprofilaxis correcta, especialmente los inmigrantes y turistas.

## Agradecimientos:

A la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario General de Valencia y al Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública y Biología Celular y Parasitología.

## Referencias:

Del Cacho ME, Martínez M, Tuset M, Biarnés C, Mejías T, Gascón J, Carachan M, Codina C & Ribas J. Programa de consejos al viajero sobre profilaxis antipalúdica. Revista Atención Farmacéutica 2001; 3: 171-176.

Montes de Oca Arjona M, Saldarreaga Marín A., Pérez Guerrero P & Benítez Carmona J. Paludismo. Medicina 2006; 9: 3751-3759.

Ramírez-Olivencia G, Herrero MD, Subirats M, de Juanes JR, Peña JM & Puente S. Paludismo importado en adultos. Perfil clínico, epidemiológico. Revista Clínica Española 2012; 212: 1-9.

Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Gete-García L, Prieto-Ríos B & Arcos-Pereda P. Paludismo importado en un hospital general de Madrid. Revista Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2007; 25: 168-71.



## Iniciación a la investigación en química orgánica e inorgánica

Beatriz Bataller Pérez, Manuel Alberto Toledo Davia, Carlos Alonso Moreno y Joaquín C. García Martínez  
Facultad de Farmacia de Castilla- La Mancha, Universidad de Castilla- La Mancha. Campus de Albacete

### Introducción:

El programa de Estancias de Iniciación a la Investigación ofrecido por la Facultad de Farmacia de Albacete proporciona a sus alumnos un primer contacto con el mundo de la investigación en todos sus ámbitos

Nuestro trabajo consistió, en una primera fase, en colaborar en la puesta a punto del laboratorio de investigación de Química Orgánica e Inorgánica., para posteriormente desarrollar un pequeño trabajo de investigación que consistió en las síntesis de compuesto orgánicos con aplicaciones en transfección génica y agentes terapéuticos y un catalizador inorgánicos que permite obtener polímeros biodegradables.

### Material y métodos:

En la primera parte se pusieron a punto las infraestructuras y aparataje como líneas de trabajo en atmosfera inerte, equipos de destilación de disolventes ultrasecos, que necesitaríamos para el desarrollo de los proyectos. También se utilizó instrumentación para caracterizar los compuestos sintetizados: H-RMN, MALDI-TOF, y FT-IR.

### Resultados y Discusión:

En la primera fase se estableció una comparativa entre diferentes laboratorios de investigación para establecer elementos comunes y una puesta a punto de la infraestructura. En la segunda parte, el trabajo se inició con una revisión bibliográfica para pasar a preparar y caracterizar los compuestos preparados.

### Conclusiones:

Después de todo el trabajo realizado durante la estancia, comprendimos la importancia del lugar de trabajo donde se realiza la investigación. Se prepararon dos compuestos, un agente de transfección génica y un catalizar para la obtención de polímeros biodegradables.

### Referencias:

Otero A., Lara-Sánchez A, Fernández-Baeza J, Alonso-Moreno C, Castro-Osma JA, Márquez-Segovia I, Sánchez-Barba LF, Rodríguez AM, Garcia-Martinez JC. Neutral and Cationic Aluminum Complexes Supported by Acetamidate and Thioacetamidate Heteroscorpionate Ligands as Initiators for Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters; *Organometallics*; 2011; 30; 3837-3845.

Rodrigo AC, Rivilla I, Pérez-Martínez FC, Monteagudo S, Ocaña V, Guerra J, García-Martínez JC, Merino S, Sánchez-Verdú P, Ceña V, Rodríguez-López J.A Highly Efficient, Non-Toxic Hybrid PPV-PAMAM Dendrimer as Gene Carrier for Neuronal Cells; *Biomacromolecules*; 2011; 12; 1205-12013.

# TOXICOLOGÍA

# Evaluación de la bioaccesibilidad de las micotoxinas emergentes de *Fusarium* presentes en papillas infantiles

Ana Belén Serrano, Giuseppe Meca, Emilia Ferrer y Guillermina Font  
Área de toxicología, Departamento de medicina preventiva, Facultad de Farmacia.

## Introducción:

Las micotoxinas son sustancias producidas de forma natural en los alimentos por diferentes especies de hongos filamentosos (Jestoi, 2008). Las micotoxinas emergentes de *Fusarium* reciben especial atención por su elevada incidencia en los cereales y productos derivados, siendo los niños y bebés el grupo de población más vulnerable a estas toxinas, ya que presentan un bajo peso corporal con una dieta rica en cereales (Santini et al., 2012). Además, se ha demostrado que son citotóxicas en diversas líneas celulares de mamíferos (Ferrer et al., 2009). Sin embargo, existe escasa información acerca de los mecanismos de absorción intestinal y distribución en el organismo. Es por ello, que en el presente trabajo se realizó un estudio de la bioaccesibilidad de las micotoxinas emergentes de *Fusarium* en diferentes muestras de papillas infantiles mediante un modelo de digestión *in vitro*.

## Material y métodos:

Cuarenta y cinco muestras de papillas fueron analizadas mediante extracción por Ultra-Turrax y determinación por cromatografía líquida acoplada a diodo-array (LC-DAD). Las muestras positivas fueron sometidas a un proceso simulado de digestión *in vitro*.

## Resultados y Discusión:

En 21 de las 45 muestras (47%) se detectaron micotoxinas emergentes en un rango de concentraciones entre 0,4 y 149,7 mg/Kg. Del estudio de bioaccesibilidad se obtuvieron resultados diversos dependiendo de la composición de las muestras. En concreto, la media de los porcentajes de reducción obtenidos fue del 85.2, 71.6, 100.0, 59.8, 100.0 y 67.6% para la enniatinas A, A1, B, B1, beauvericina y fusaproliferina, respectivamente.

## Conclusiones:

Los resultados obtenidos sugieren que existe una importante reducción del contenido de micotoxinas emergentes tras el proceso de digestión *in vitro*, lo que sugiere una posible reducción del riesgo asociado a la ingesta de estas micotoxinas por la población infantil.

## Agradecimientos:

Los autores agradecen al Ministerio de Economía y Competitividad la financiación para la realización del presente estudio (AGL2010/17024/ALI). A.B. Serrano agradece la beca FPI (BES-2011-045454) proporcionada por el Ministerio de Economía y Competitividad.

## Referencias:

Ferrer E, Juan-García A, Font G, Ruiz MJ. Reactive oxygen species induced by beauvericin, patulin and zearalenone in CHO-K1 cells. *Toxicol In Vitro*, 2009; 23: 1504-1509.  
Jestoi M. Emerging *Fusarium* mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin – A review. *Crit Rev Food Sci Nutri* 2008; 48: 21–49.  
Santini A, Meca G, Uhlig S, Ritieni A. Fusaproliferin, beauvericin and enniatins: occurrence in food – a review. *World Mycotoxin J* 2012; 5(1): 71-81.

## **Cytotoxicity and DNA damage by alternariol (AOH) in mammalian CaCo-2 cells**

Celia Fernández-Blanco Gómez, Alessandra Prosperini, Guillermina Font and Maria Jose Ruiz.  
Department of preventive medicine and public health.Laboratory of Toxicology.Faculty of Pharmacy,  
Universitat de València, Spain.

### **Introduction:**

Fungi of the genus *Alternaria* produce a range of mycotoxins, alternariol (AOH) that is considered toxic to animals and humans. It is found in fruits, grains and vegetables. There are few studies related to the AOH, however it has been found to be potentially genotoxic and mutagenic.

The aim of this study is to determine the toxicity of AOH affecting cell viability and DNA damage level. To carry out this study and considering that the main route of human contact with the AOH is orally, were selected CaCo2 cells derived from human colon adenocarcinoma, which has morphological and functional similarities like intestinal enterocytes.

### **Material and methods:**

Cytotoxicity was carried out using the MTT and NR assays in the concentration range from 3.125 to 100µM for 24, 48 and 72 h of exposure. The NR dye readily diffuses through the cell membrane and accumulate in the lisosomas. Whereas, MTT assay involves the early reduction in the viable cells for the components of the respiratory chain (mitochondrial dehydrogenases) The effect of AOH on the DNA cellular the comet assay was used. The concentrations tested were 15, 30 and 60 µM for 24 h. CaCo-2 cells were lysed prior to electrophoresis (25V, 300mA, 40min) and exposed to PI solution and detecting the presence of queues in the control, positive control and samples.

### **Results and Discussion:**

The AOH significantly decreased cell viability by the NR and MTT methods in time and concentrations dependent manner. The IC50 value for AOH was 25µM with MTT. No IC50 values were obtained for NR. AOH showed DNA damage in Caco-2 cells.

### **Conclusions:**

More studies have to be developed to know the toxicological effects of AOH in mammalian cells.

### **References:**

Fatma, Bi., Cindy, G.,Ossama, S., 2012. Cell death induced by *Alternaria* mycotoxin Alternariol.Toxicology in Vitro. 26.915-923  
Wollenhaupt, K., Scheneider, F.,Tiemann, U.,2008.Influence of alternariol(AOH) on regulator protens of cap-dependent translation in porcine endometrial cells. Toxicology Letters.182, 57-62.

## **Reducción de la contaminación de hongos patógenos y micotoxinas en alimentos empleando sustancias bioactivas de origen natural**

Consuelo Hontanaya Díaz, Giuseppe Meca y Jordi Mañes Vinuesa.  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal.

### **Introducción:**

Los hongos del género *Aspergillus* contaminan diferentes tipos de alimentos. Producen micotoxinas como consecuencia de su metabolismo secundario. Los glucosinolatos (GSs) son metabolitos secundarios producidos mayoritariamente por plantas del orden Brassicales. Este orden incluye vegetales comúnmente consumidos, como el brócoli, coliflor, mostaza, etc. Las células de estas plantas contienen una enzima llamada mirosinasa, que, cuando el tejido vegetal resulta dañado y en presencia de agua, se produce una reacción de hidrólisis de los GSs y se forman los isotiocianatos (ITCs).

### **Material y métodos:**

Los ensayos se realizaron sobre frutos secos (cacahuetes, anacardos y almendras) y como generadores de ITCs se utilizaron harinas procedentes de semillas de mostaza: harina oriental y amarilla. Ambas muestras, previamente pesadas en placas de Petri (15 g de frutos secos, donde se inoculó el hongo, *Aspergillus parasiticus*, productor de aflatoxinas (AFs) y 0.1, 0.5 y 1 g de cada harina, sobre las que se añadió 1, 2 y 3 ml de agua, respectivamente). Se utilizó un control, donde los alimentos no recibieron ningún tratamiento. Las muestras fueron introducidas en jarras de 1L herméticamente cerradas y se mantuvieron a temperatura de 25 °C durante 15 días. Transcurrido ese tiempo, se procedió a la extracción de AFs, que fueron analizadas mediante cromatografía líquida (CL) acoplada a la detección mediante espectrometría de masas (EM).

### **Resultados y Discusión:**

Utilizando la harina amarilla, la máxima reducción de la contaminación fúngica se produjo con 1 g de harina, evidenciando un 19 % de reducción media de las AFs en cacahuetes, mientras que con 1g de harina oriental la reducción detectada fue del 100 % en anacardos y almendras y el 87 % en cacahuetes.

### **Conclusiones:**

Los ITCs tienen actividad antifúngica, siendo la de la harina oriental la más eficaz en la reducción de la contaminación de los hongos respecto de la harina amarilla.

### **Referencias:**

- Cartea, M.E., Velasco, P. Glucosinolates in *Brassica* food: bioavailability in food and significance for human health. *Phytochem Rev.* 2007. 7: 213-229.
- Meca, G., Luciano, F.B., Zhou, T., Tsao, R., Mañes, J. Chemical reduction of the mycotoxin beauvericin using allyl isothiocyanate. *Food and Chemical Toxicology.* 2012. 50: 1755-1762.

# **Determinación de micotoxinas en panes especiales mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem**

Elena Faus Jiménez, Juan Carlos Moltó y Houda Berrada.  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

## **Introducción:**

Debido a que el trigo, ingrediente fundamental de los panes especiales, puede ser contaminado por micotoxinas, es muy recomendable disponer de un método de análisis que permita evaluar la presencia de varias de ellas en esta matriz de forma simultánea. Por ello se ha desarrollado un nuevo método analítico para la determinación de micotoxinas como patulina (PAT), zearalenona (ZEA), y 8 tricotecenos (nivalenol (NIV), fusarenon-X (FUS-X), diacetoxiscirpenol (DAS), 3-acetil-deoxinivalenol (3Ac-DON), neosolaniol (NEO), deoxinivalenol (DON), t-2 y ht-2) por cromatografía de gases y espectrometría de masas en tándem.

## **Material y métodos:**

El método se basa en una extracción y purificación utilizando el método QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe), el cual ha sido frecuentemente empleado como metodología de preparación de muestras para análisis multi-residuo. Se derivatiza el extracto resultante para la posterior determinación de las micotoxinas objeto de estudio, mediante cromatografía gaseosa acoplada a la espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS).

## **Resultados y Discusión:**

Debido al efecto matriz observado, para la cuantificación de las micotoxinas objeto de estudio se empleará la recta de calibrado interno. Los resultados obtenidos demuestran una buena linealidad para todas las micotoxinas seleccionadas. Los valores de recuperación oscilan entre 63% y 121%, con unos valores de desviación estándar relativa inferiores al 17%, a los niveles de adición de 50, 100 y 500 µg/kg.

Los límites de detección y de cuantificación obtenidos van desde 0,6 y 1,25 µg/kg respectivamente, para el DON, hasta 20 y 40 µg/kg respectivamente, para FUS-X, T-2 Y ZEA.

## **Conclusiones:**

Los resultados analíticos de precisión y exactitud obtenidos, permiten la aplicación de este método a muestras reales.

## **Referencias:**

Lattanzio, V. M. T., Pascale, M., & Visconti, A. Current analytical methods for trichothecene mycotoxins in cereals. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2009; 28(6): 758-768.

Rodríguez-Carrasco, Y., Berrada, H., Font, G., & Mañes, J. Multi-mycotoxin analysis in wheat semolina using an acetonitrile-based extraction procedure and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2012; 1270(0): 28-40.

Turner, N. W., Subrahmanyam, S., & Piletsky, S. A. Analytical methods for determination of mycotoxins: A review. *Analytica Chimica Acta* 2009; 632(2): 168-180.

## Subacute study of enniatin A and its determination in gastrointestinal fluids and rat serum

Laura Escrivá, Lara Manyes, Giuseppe Meca y M<sup>a</sup> José Ruiz.  
Laboratory of Food Chemistry and Toxicology.Faculty of Pharmacy.University of Valencia.Av. Vicent Andrés Estelles s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain.

### Introduction:

*Fusarium* emerging mycotoxins possess biological activities evidenced in various studies. The absence of controlled clinical trials and lack of information make it difficult to complete risk assessment being necessary more data on the toxicity and bioavailability of these compounds.

### Material and methods:

This study, based on a repeated doses study using a contaminated feed by enniatin A (EN A) through microbial fermentation with a strain of *Fusarium tricinctum*, was conducted using 10 female Wistar rats. Five control rats and five treated rats were fed for twenty-eight days to simulate a subacute test of a toxic compound produced naturally by the fungus. After the sacrifice of the animals blood samples were collected by cardiac puncture for biochemical analysis and gastrointestinal fluids (liquids gastric, duodenal, jejunum, ileum and colon) were collected and analyzed by liquid chromatography-diode array detector (LC-DAD) and then confirmed by LC-mass spectrometry linear ion trap (MS-LIT).

### Results and Discussion:

These results suggest the presence of EN A in biological fluids in a range of concentration from 1.5 to 9.4 mg/L, reaching the maximum level at liquid jejunum, followed by colonic fluid. The serum concentration found was 5 mg/L. Two EN A degradation products were identified in the colon content probably produced by gut microbiota.

### Conclusions:

There was no observed adverse effect to the concentration and incubation time tested (20.91 mg ENA/kg bw/day). No changes were observed in blood biochemical parameters. However, EN A was detected in serum and gastrointestinal fluids.

### Acknowledgements

This research was supported by the Ministry of Science and Innovation (AGL2010-17024).

### References:

- Jestoi, M. 2008 Emerging *Fusarium*-Mycotoxins. Fusaproliferin, Beauvericin, Enniatins, And Moniliformin- A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutrit.* 48: 21–49.
- Santini, A., Ferracane, R., Meca, G., Ritieni, A. 2009. Overview of analytical methods for beauvericin and fusaproliferin in food matrices. *Anal. Bioanal. Chem.* 395: 1253-1260.
- Santini, A., Meca, G., Uhlig, S., Ritieni, A. 2012. Fusaproliferin, beauvericin and enniatins: occurrence in food- a review. *World Mycot. J.* 5: 71-81

## Estudio analítico de micotoxinas de *Fusarium* en distintos cereales

Yelko Rodríguez Carrasco y Houda Berrada  
Área de Toxicología, Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100

### Introducción:

Las micotoxinas son metabolitos secundarios tóxicos producidos por una distintas especies fúngicas entre las que destaca el género *Fusarium*. La exposición a las micotoxinas a través de los alimentos es un riesgo para la salud reconocido. Por ello los objetivos del trabajo han sido desarrollar, optimizar y validar un procedimiento analítico para la determinación simultánea de diez micotoxinas así como evaluar la presencia de las micotoxinas seleccionadas en 159 muestras de cereales. Finalmente se realizó una evaluación de la exposición en diferentes grupos de población.

### Material y métodos:

El método se basa en una extracción y purificación mediante QuEChERS. El extracto obtenido es derivatizado previa a su determinación por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS). Las muestras de trigo (n=119), arroz (n=23) y maíz (n=17) se recogieron de distintos supermercados de la ciudad de Valencia. Los datos de consumo utilizados fueron consultados en la AESAN y la FAO.

### Resultados y Discusión:

La metodología propuesta se validó de acuerdo al documento SANCO/12495/2011. Los resultados muestran que un porcentaje elevado (65,4%) de las muestras analizadas contenía, al menos, una micotoxina. No obstante los niveles encontrados fueron inferiores a los legislados. Además, se encontró presencia simultánea de varias micotoxinas en el 15,7% de las muestras. La evaluación de la exposición realizada mostró que la ingesta diaria estimada fue inferior a la ingesta diaria tolerable.

### Conclusiones:

La optimización del método desarrollado para sémolas permite la determinación de éstos analitos de una manera rápida, precisa y exacta. Los datos de evaluación de la exposición reflejaron que no supone un riesgo para el consumidor medio, sin embargo, la ingesta de micotoxinas de grupos de población con un consumo mayor de estos productos puede ser importante. La presencia simultánea de varias micotoxinas en las muestras pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo estudios toxicológicos para evaluar su interacción.

### Agradecimientos:

Beca F.P.U. (AP2010-2940), Ministerio de Educación

### Referencias:

Commission Regulation (EC) No. 1881/2006, of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (text with EEA relevance).

Rodríguez-Carrasco, Y, Berrada H, Font G, Mañes J. Multi-mycotoxin analysis in wheat semolina using an acetonitrile-based extraction procedure and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2012; 1270: 28-40.

---

## ABSTRACTS PÓSTERS

---





# BROMATOLOGÍA

## **Análisis de los 3 niveles de consistencia (jarabe, natillas y puding) de 6 espesantes empleados en el tratamiento de la disfagia**

Amparo Moret Tatay, María Jesús Hernández Lucas y Ezequiel Martí Bonmati  
Departamento de Física de la Terra i Termodinàmica, Facultat de Farmacia, Universidades Valencia

### **Introducción:**

La disfagia es la dificultad o incapacidad para ingerir líquidos, se manifiesta en pacientes con enfermedades neurológicas o en personas de edad avanzada. Estos pacientes necesitan espesar los líquidos, para ello los fabricantes emplean 3 niveles de consistencia, pero la terminología utilizada para describir estos niveles varía ampliamente, esto origina una gran confusión cuando se clasifica la viscosidad, dando lugar a que la seguridad en la deglución de los pacientes se vea comprometida.

### **Material y métodos:**

Se han analizado 6 espesantes, la mayoría están elaborados a partir de almidones de maíz modificado, y solo uno incorpora gomas en su estructura. Para analizar los espesantes, se formularon los tres niveles de las consistencia (jarabe/néctar, natillas/miel y pudding/semisólido) indicados por los fabricantes y se midió la viscosidad de las pastas resultantes. En la medición de la viscosidad de las muestras se ha empleado un reómetro de esfuerzo controlado, Rheostress RS1 (Haake).

### **Resultados y Discusión:**

En todos los casos obtenemos productos altamente pseudoplásticos, con una fuerte dependencia de la velocidad de cizalla aplicada. Las diferencias más importantes se aprecian en la consistencia "jarabe/néctar".

Respecto a la posible tixotropía de las muestras, los resultados obtenidos al aplicar el método de Weltmann y realizar los ciclos de histéresis muestran que en general todas las pastas son bastantes estables frente al tiempo de agitación.

### **Conclusiones:**

Para el primer nivel de consistencia ("jarabe/néctar") aparecen 2 niveles diferentes de viscosidad, que es debida a la gran variación existente en cuanto a la cantidad de espesante incorporado. También hay que destacar el hecho de que únicamente Nutilis se diferenciaba apreciablemente del resto, lo cual se atribuye a la presencia de gomas en su composición.

Únicamente los espesantes Resource y Multi-thick, está dentro de los intervalos fijados por la American Dietetic Association a 50 s-1.

### **Referencias:**

Clavé P & García P, 2011. *Guía de diagnóstico y de tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea*. Nestlé Healthcare Nutrition. 193 pp.

Rao MA, 1999. *Rheology of fluid and semisolid foods, principles and applications*. Gaithersburg: Aspen Publishers, Inc. 433 pp.

National Dysphagia Diet Task Force ADA, 2002. In: *National dysphagia diet: Standardization for optimal care*. Clayton J (ed.) Chicago, IL: American Dietetic Association.

Sopade PA, Halley PJ, Cichero JAY & Ward LC, 2007b. Rheological characterisation of food thickeners marketed in Australia in various media for the management of dysphagia. I: Water and cordial. *Journal of Food Engineering*. 79:69-82.

Velasco M, Arreola V, Clave P & Puiggrós C, 2007. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. *Nutrición Clínica en Medicina*. 1(3):174-202.

## **Mejora del rendimiento del estudiante en prácticas asociada a un mantenimiento de la hidratación**

Álvarez Santos, Guillermo; Del Caso Yagüe, Silvia; Miedes Juste, José Ignacio; Monteagudo Verón, Aurora. Berzosa Sánchez, C.  
Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Jorge, Zaragoza.

### **Introducción:**

Si el cuerpo pierde más fluidos de los que ingiere, se produce una deshidratación<sup>1</sup>. Se altera el balance de minerales, que afecta a funciones psicológicas como la atención dividida<sup>2</sup>. La atención dividida, es la capacidad de ejecutar más de una acción a la vez. Cuando se divide la atención, se puede debilitar el rendimiento cognitivo<sup>3</sup>.

En este estudio, se evalúa cómo afecta la hidratación al rendimiento en un trabajo continuado en el laboratorio, valorando la atención dividida.

### **Material y métodos:**

La muestra son 12 alumnos de 1º de Farmacia, hombres y mujeres, de 18-20 años. Se les estudia durante el trabajo de laboratorio. Realizan todos un test de atención dividida antes de comenzar el trabajo y al finalizar, otro test diferente. La muestra se divide aleatoriamente en 2 grupos. Un grupo (G1) recibe cada hora durante el trabajo 137- 181 mL de agua. El grupo control no recibe agua.

La variable a medir es la interferencia que refleja la disminución en la atención dividida. Datos tratados con el programa informático PASW statistics 18. Se realizan tres tipos de estudio estadístico: análisis descriptivo de la variable interferencia: media, intervalo de confianza, desviación estándar; análisis de normalidad: prueba de Kolmogorov-Smirnov; prueba para igualdad de medias: T-Student.

### **Resultados:**

Media (diferencia interferencias): G1= -1,23 y G2 = -6,15. La distribución de la muestra es normal, hacemos T-Student: aceptamos hipótesis nula ( $p>0,05$ ): la variable es estadísticamente independiente de la toma de agua.

### **Conclusiones:**

Parece existir una menor pérdida de la atención dividida en los sujetos que beben agua, por una diferencia significativa entre los resultados de la interferencia. Estadísticamente esto no se refleja y puede deberse a la dispersión de los resultados, que aumentando el número de muestra mejorarían.

### **Agradecimientos:**

Dr. César Berzosa Sanchez, profesor de Fisiología Humana II, Dr. Manuel Gómez Barrera, profesor de Bioestadística, Dr. Victor López Ramos, profesor de Farmacología, Universidad San Jorge. Alumnos de 1º de farmacia que se ofrecieron voluntarios para realizar el estudio.

### **Referencias:**

1. <http://www.who.int/en/>.

2 Declaración de consenso científico en relación con la importancia de la hidratación y la ingesta total de agua para la salud y las enfermedades, 29 de noviembre de 2006. Washington, DC (EE.UU.)

3. Divided attention and intelligence in traffic context. Fabián Javier Marín Rueda, Nelimar Ribeiro de Castro. Universidad de Sao Francisco, Brasil.



**FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA**

## **Development and characterisation of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic drug delivery**

Boutmans L.; Brits M.; Driessens E.; Huybrechts J.; Janssens J.; Joosen K.; Lemmens A.; Rosier M.  
Tutors: Prof. Kiekens F.; Hermans K.

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

The most used way for treatment of common ocular diseases is topical administration of eye drops. The disadvantages of these formulations are the need for multiple doses a day, the discomfort and the low bioavailability because of the tight junctions of the corneal epithelial layer, reflex blinking and lachrymation. The Laboratory of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy at the University of Antwerp has developed a biodegradable chitosan film which can be applied in the conjunctival sac. Cyclosporine A is inserted in this film as a treatment for dry eyes.

The film is produced by solvent casting. In this process the polymer is dissolved in water and glycerol is added as plasticizer in order to make the films more flexible by reducing the attraction between the polymer chains. Cyclodextrine is added to increase the water-solubility of the lipophilic farmacon. Cyclosporine A ethanolic solution is added to the polymer solution and ultrasonication is necessary to obtain a homogeneous dispersion. This solution is poured on an appropriate surface. The solvent evaporates, forming a thin film layer of polymer.

Chitosan is a linear polysaccharide that exists of glucosamine and N-acetylglucosamine units. This cationic polymer attaches to the negatively charged mucus layer of the tear film resulting in a prolonged residence time. In addition, chitosan has wound healing, anti-bacterial and permeability enhancing properties.

Influence of preparation parameters on film properties, in vitro cytotoxicity and anti-inflammatory activity has already been tested. During the last phase of the research various tests will be performed in order to evaluate the influence of sterilization and stability of the chitosan films: swelling properties, mechanical properties and in vitro release. The last step could be in vivo testing of the efficacy of the films in a mouse model of dry eye.

## Micropartículas de nevirapina y alginato cálcico: ensayos *in vivo*

P. Gandía, I. Usach, V. Melis y J.E. Peris.

Dep. Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Física de la Tierra y Termodinámica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

### Introducción:

El objetivo de este trabajo ha sido el estudio *in vivo* de la absorción de nevirapina (NVP) formulada en micropartículas de alginato cálcico, y su correlación con los resultados obtenidos en ensayos previos *in vitro*.

### Material y métodos:

Se utilizaron ratas Wistar a las que se administró NVP, en forma de suspensión o como micropartículas, por vía intraduodenal. Se tomaron muestras sanguíneas seriadas a través de una cánula yugular y se determinó la concentración plasmática de NVP mediante HPLC con detección ultravioleta.

A partir de los niveles plasmáticos de NVP se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos:  $t_{1/2}$ ,  $C_{máx}$ ,  $t_{máx}$  y  $AUC^t_0$ . Para el tratamiento estadístico de los resultados se empleó el test ANOVA de un factor seguido de la prueba de Tukey, considerándose una diferencia estadísticamente significativa cuando el nivel de significación fue inferior a 0,05.

### Resultados y Discusión:

Los ensayos *in vivo* mostraron una absorción sostenida de la NVP formulada en las micropartículas en comparación a una suspensión acuosa del fármaco. El vehículo utilizado para la administración (agua destilada, tampón fosfato 50 mM pH 6,8, tampón TRIS 50 mM con NaCl 0,9 % pH 6,8 o suero fisiológico (NaCl 0,9 %)) no influyó en el perfil de absorción de la NVP, en contraste con los resultados obtenidos *in vitro* en un estudio anterior.

### Conclusiones:

La administración de las micropartículas a ratas da lugar a una absorción de la nevirapina más lenta y sostenida que la obtenida al administrar una suspensión acuosa del fármaco.

Las curvas de niveles plasmáticos obtenidas con las micropartículas de nevirapina muestran una mejor correspondencia con los resultados de los ensayos de disolución *in vitro* realizados con medios de disolución libres de fosfatos o con baja concentración, que con los resultados obtenidos con el medio estándar, consistente en tampón fosfato 50 mM a pH 6,8.

### Referencias:

Torres-Molina F, Peris JE, Garcia-Carbonell MC, Aristorena JC, Granero L, Chesa-Jimenez J. Use of rats chronically cannulated in the jugular vein and the duodenum in pharmacokinetic studies. Effect of ether anesthesia on absorption of amoxicillin. *Arzneimittelforschung*. 1996 Jul;46(7):716-9.

Usach I, Peris JE. Bioavailability of nevirapine in rats after oral and subcutaneous administration, *in vivo* absorption from gastrointestinal segments and effect of bile on its absorption from duodenum. *Int J Pharm*. 2011 Oct 31;419(1-2):186-91

## Cutaneous penetration of nelumbo nucifera extract and lipolitic activity

JP Sánchez-Rivera, TM Garrigues and R. Taléns-Visconti.  
Department Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Valencia.

### Introduction:

Nelumbo Nucifera (NN) is a large aquatic plant widely found in China, India and Taiwan. It is used as food or drink and has some therapeutic effects. The powdered rhizomes are prescribed for hemorrhoids as emollient beneficial in dysentery and chronic dyspepsia. Herbs have been used in traditional Chinese medicine to treat hyperlipidemia, and are shown to reduce total free cholesterol and phospholipids counting. The aim of this study was to evaluate the diffusion of NN extract through human skin as this step is limitant to its activity as anticellulite cosmetic. The ability to induce lipolysis has been checked on 3T3-L1 adipocytes.

### Material and methods:

Diffusion of the extract was studied in Franz diffusion cells using human heat separated epidermis, dermis or whole skin as membrane. Samples were obtained from surgical corrections of female volunteers. The donor compartment was filled with a dilution of the corresponding extract or a commercially available cosmetic. The sampling was carried out for 8 h. A HPLC method was developed and validated to analyse samples. 3T3-L1 adipocytes were cultured and the impact of NN extract addition was evaluated by the lipolysis assay (Zen-Bio) and a viability test.

### Results and Discussion:

The penetration of lower NN extract shows a Kp value of  $6.3 (\pm 1.8) \cdot 10^{-3}$  mcg/h and lag time around 1 h, calculated from the steady state of diffusion. Results obtained with the cream demonstrated a significantly Kp. The lipolitic activity of the extract is time, but no concentration dependent in 3T3-L1 cells.

### Conclusions:

The NN assayed is an interesting ingredient, able to penetrate through skin and responsible for a reduction in the number of 3T3-L1 adipocytes.

### Acknowledgements:

The authors thank Madelsa S.L. for the materials and financial support from Cosmetics Galeno S.L.

### References:

Mukherjee PK, Saha K, Das J, Pal M, Saha B. Studies on the anti-inflammatory activity of rhizomes of *Nelumbo nucifera*. *Planta Medica-Natural Products and Medicinal Plant Research* 1997;63(4):367-368.

Mukherjee PK, Saha K, Pal M, Saha B. Effect of *Nelumbo nucifera* rhizome extract on blood sugar level in rats. *J Ethnopharmacol* 1997;58(3):207-213.

## Pharmaceutical companies in Belgium

Bossaert A., Gys C., Maus H., Rombouts R., Torfs E., van den Broek C., Vangramberen S.

Tutor: Dr. J. Joossens

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences, University of Antwerp

Belgium is one of the world leaders in the pharmaceutical industry. Belgium has four large, export-oriented clusters: chemicals, biopharmaceuticals, plastics and jewelry. From 1997 to 2007 the world share of Belgium's biopharmaceutical and chemical cluster grew rapidly. Now Belgium is the world's second largest exporter of biopharmaceuticals, after Germany. Moreover, Belgium has an education system with strong emphasis on the study of science and mathematics and more than 30% of the workforce is employed by science and technology related industries and more than 32.200 people are active in the pharmaceutical sector. The country has the highest number of drugs under development in Europe based on its population and one of the highest pharmaceutical R&D reinvestment rates in Europe. As a result, Belgium is the world's No. 1 location for clinical trials per capita. This is an encouraging setting for early-stage drug development, and has increased the total level of R&D activity and strengthened the cluster's attractiveness.

Several important pharmaceutical firms are located in Belgium. Most large companies are foreign-owned, indicating the proper conditions for this sector in Belgium. But there are also large Belgian firms such as UCB and Janssen Pharmaceutica (Johnson & Johnson). They still represent an important share of the pharmaceutical cluster. Nowadays some of the "Big Pharma Companies" invest in research of smaller companies, such as e.g. Remynd, Tibotec, Galapagos and Ablynx. These companies started as small research start-ups, but grew rapidly and are now very successful. Interestingly, the academic drug discovery cluster is very successful and Thrombogenics is one of the most successful academic spin-offs of this decade.

In the future, the Belgian pharmaceutical sector will face some significant challenges, such as rising competition coming from China and India. Therefore 'The Initiative to promote clinical trials in Belgium' has been founded. This platform aims at preserving Belgium's leading role in clinical trials.

Although Belgium is a small country, it has all the assessments to be a world leader in the pharmaceutical sector.

# Estudio de permeabilidad cutánea de cafeína a partir de solución, crema y parche en piel de cerdo

M. Vargas Rodríguez, R. Hoyo, JP Sánchez-Rivera y A. Melero Zaera.  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

## Introducción:

La cafeína es un principio activo con actividad sobre la fosfodiesterasa por lo que se utiliza por vía tópica sobre la piel para inducir lipólisis como anticelulítico. Tiene un peso molecular de 194,19 g/mol, pKa de 10,4 y logP=-0,07, su semivida es de aproximadamente 4,9 h. **Objetivo:** Comprobar el efecto de los excipientes en la permeabilidad cutánea de cafeína en piel de cerdo.

## Material y métodos:

Se prepararon una formulación de crema y otra de parche transdérmico para ser valoradas por medio de célula de Franz, utilizando como membrana de difusión piel de oreja de cerdo. El compartimiento aceptor se llenó con una solución de agua a pH 5,5 y en el compartimiento dador se colocó un gramo de crema o un trozo de parche que abarca el área de difusión. Las muestras se toman a tiempos prefijados y se evalúan por espectrofotometría ultravioleta a una longitud de onda de 275 nm.

## Resultados y Discusión:

La solución de cafeína (control) muestra un coeficiente de permeabilidad (Kp) de  $4,6 (\pm 1,0) \cdot 10^{-2}$  mcg/h, calculado a partir del estado estacionario de perfil de difusión. El Kp del parche de cafeína es de  $5,6 (\pm 2,0) \cdot 10^{-2}$ , no muestra diferencias significativas frente al control, mientras que en los resultados obtenidos con la crema, si se observan diferencias significativas, con un valor de Kp de  $3,0 (\pm 1,8) \cdot 10^{-2}$ .

## Conclusiones:

La cafeína es un activo, capaz de penetrar a través de la piel en sus diferentes formulaciones de forma muy eficiente. La formulación en crema permite modular la penetración de cafeína mientras que el parche no modifica la permeabilidad respecto a la solución. En futuros trabajos se correlaciona la penetración de la cafeína en otro tipo de membranas como es la piel humana.

## Agradecimientos:

Los autores agradecen a la profesora Teresa Ma. Garrigues por los materiales, las interesantes discusiones de los resultados y su apoyo constante.

## Referencias:

Guopinhan Lian, Longjian Chen, and Lujia Han. An evaluation of mathematical models for predicting skin permeability. *Journal of pharmaceutical Science*, 97(1):584-598, January 2008.

Abebe Belay. Some biochemical compounds in coffee beans and methods developed for their analysis. *International Journal of the Physical Sciences*, 6(28):6373-6378, Noviembre 2011.

## Aportación al desarrollo de un modelo de predicción de absorción en colon

I. Lozoya-Agulló, I. González-Álvarez, M. González-Álvarez, M. Merino-Sanjuán y M. Bermejo.  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.  
Departamento de Ingeniería. Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Miguel  
Hernández.

### Introducción:

El desarrollo de formas orales de liberación controlada requiere una estimación de la permeabilidad del fármaco en intestino grueso para garantizar la absorción completa de la dosis administrada. Existen numerosos modelos *in vitro* e *in situ* para predecir la absorción de fármacos en intestino delgado administrados en formas de liberación inmediata. Sin embargo, hasta el momento la predicción de la absorción en colon no se ha abordado de modo sistemático. Los objetivos de este trabajo son establecer la correlación entre los parámetros de absorción obtenidos en colon y en intestino delgado de rata de cafeína y carbamazepina, y contribuir al desarrollo de un modelo de predicción de la absorción de fármacos en colon de rata.

### Material y métodos:

Las constantes de velocidad de absorción aparente ( $K_{ap}$ ) se obtuvieron usando un modelo de perfusión *in situ* sin recirculación. Se usaron ratas Wistar macho de peso entre 250 y 300 gramos. Las muestras intestinales se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Ambos compuestos se perfundieron disueltos en medio acuoso a la concentración de 500  $\mu$ M.

### Resultados y discusión:

La  $K_{ap}$  media de la cafeína fue de 3,94  $h^{-1}$  y 1,45  $h^{-1}$  en intestino delgado y en colon de rata respectivamente. Los valores de  $K_{ap}$  de carbamazepina fueron 5,05  $h^{-1}$  en intestino delgado y 2,46  $h^{-1}$  en colon. Para ambos compuestos el intestino delgado es el lugar de absorción por excelencia; sin embargo, su absorción en colon es significativa lo que indica que podrían formularse y administrarse en formas de liberación modificada sin comprometer su biodisponibilidad oral.

### Conclusiones:

El método de perfusión *in situ* utilizado es adecuado para determinar la permeabilidad de fármacos en intestino grueso de rata y ha permitido determinar que la  $K_{ap}$  en colon de los fármacos es inferior al 50% del valor obtenido en intestino delgado.

### Referencias:

- Pagliara A, Reist M, Geinoz S, Carrupt PA, Testa B. Evaluation and prediction of drug permeation. J Pharm Pharmacol 1999; 51 (12): 1339-57.
- El-Kattan A, Varma M. Oral absorption, intestinal metabolism and human oral bioavailability. Dr. James Paxton (Ed.) Topics on Drug Metabolism, Croatia: In Tech, 2012; pag. 1-34.
- Doluisio JT, Billups NF, Dittert LW, Sugita ET, Swintosky JV. Drug absorption. I. An *in situ* rat gut technique yielding realistic absorption rates. J Pharm Sci 1969; 58: 1196-200.

## Dual modulation of the locomotor activity in rats after intra-vta administration of ethanol

Lucía Martí-Prats, Alejandro Orrico, María José Cano-Cebrián, Teodoro Zornoza, Ana Polache and Luis Granero.

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Universitat de València, Spain.

### Introduction:

Direct administration of ethanol into the posterior ventral tegmental area (VTA) causes an increase in exploratory locomotion in rats (Sanchez-Catalan et al., 2009); this phenomenon is considered a behavioral reflection of the activation of the dopamine (DA) neurons in the VTA (Ikemoto, 2010; Wise, 2002). However, this activation seems to be the result of a balance between activating and depressant effects that simultaneously occurs after ethanol administration. Recent published studies have shown that acetaldehyde (ACD), the first metabolite of ethanol, or its derivative, salsolinol, could be the responsible for the activation of the VTA DA neurons observed after acute administration of ethanol whereas the non-metabolized fraction of ethanol could account for the reduction of the activity of these neurons (Correa et al., 2012; Theile et al., 2008; Theile et al., 2009; Theile et al., 2011; Xiao et al., 2008). In the present study, we explore the possible implication of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptors, in particular the subtype A, in the depressant effects elicited by the non-biotransformed fraction of ethanol.

### Material and methods:

We evaluate the effect of the GABAA receptor antagonist bicuculline (0.0175 nmol) on the motor depression elicited by the intra-VTA injection of 35 nmol of ethanol in rats pre-treated with 50 mg/kg ip of D-Penicillamine (DP), an ACD sequestering agent. DP was ip injected 30 min prior to intra-VTA ethanol microinjections. Bicuculline microinjections in the VTA were performed 5 min prior to ethanol administration. After ethanol injection, the spontaneous activity of rats was monitored for 20 min.

### Results:

Ethanol (35 nmol) depresses the motor activity of rats under ACD sequestration; however, the blockade of the GABAA receptors with bicuculline (0.0175 nmol) prevents this motor depression.

### Conclusions:

The brain-generated ACD is necessary for the stimulant effects of ethanol whereas the non-biotransformed fraction of the ethanol is involved in the depressant effects observed when ACD is sequestered. The GABA<sub>A</sub> receptors could be the target through which this fraction of ethanol could act reducing the VTA DA neurons activity.

### Acknowledgements:

This research was supported by: PND2009-021 and GVACOMP2011-239 (Spain).

### References:

- Correa M., et al., *Neurosci Biobehav Rev* 36(1) (2012) 404-430.
- Ikemoto S., *Neurosci Biobehav Rev* 35(2) (2010) 129-150.
- Sanchez-Catalan M.J., et al. *Psychopharmacology (Berl)* 204(4) (2009) 641-653.
- Theile J.W., et al. *Alcohol Clin Exp Res* 32(6) (2008) 1040-1048.
- Theile J.W., et al. *J Pharmacol Exp Ther* 329(2) (2009) 625-633.
- Theile J.W., et al. *Neuroscience* 172(2011) 94-103.
- Wise R.A., *Neuron* 36(2) (2002) 229-240. [8] Xiao C., et al. *J Pharmacol Exp Ther* 327(1) (2008) 196-205.

## **A novel strategy to prevent ethanol relapse: studies with an acetaldehyde sequestering agent in rats**

A.Orrico, L. Martí-Prats, M.J. Cano-Cebrián, L. Granero, T. Zornoza and A. Polache.  
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Universitat de València, Spain.

### **Introduction:**

The prevention of relapse during periods of abstinence is one of the major concerns in the clinical treatment of alcohol-dependent patients. Increasing evidence shows that acetaldehyde (ACD), the first metabolite of ethanol, is responsible for some of the neurobiological effects of ethanol. D-Penicillamine (DP), a sequestering ACD agent, has been proven to be effective in the blockade of important ethanol-induced behavioural and neurochemical effects. Indeed, DP is able to reduce the voluntary ethanol intake in Long Evans rats. We investigate the use of DP as a potential new pharmacotherapeutic intervention for relapse prevention by examining its effect on the Alcohol Deprivation Effect (ADE) in long-term ethanol experienced Wistar rats.

The objectives of this study are: 1-To examine the ability of DP to prevent relapse-like drinking in rats using a pre-clinical model. 2-To explore the participation of pVTA, a key brain region in addiction, in DP effects on ethanol deprivation-induced drinking.

### **Material and methods:**

We assess the efficacy of chronic intra-VTA or systemic DP treatment to prevent the ADE in a long-term ethanol self-administration model with repeated alcohol deprivation phases. A group of rats were implanted subcutaneously with mini-osmotic pumps delivering water, 0.25 or 1 mg/h of DP during one week. In a second experimental group, animals were also implanted with mini-osmotic pumps delivering, either water or 3 µg/h of DP during one week directly into the posterior VTA.

### **Results:**

The systemic administration of 1 mg/h of DP significantly prevented the ADE in long-term alcohol drinking rats. However, the ADE was evident in animals that received 0.25 mg/h of DP. Chronic DP local application in the posterior-VTA at the rate of 3 µg/h suppressed the ADE in the same paradigm.

### **Conclusions:**

1-DP may be useful in the management of craving and relapse in alcohol dependent patients.  
2- Our results support the role of ACD in the central effects of ethanol.

### **Acknowledgements:**

This research was supported by grants from Ministerio de Sanidad y Política Social (PND2009-021), Conselleria de Educación (Generalitat Valenciana GVACOMP2011-239) and Universitat de València (UV-INV-AE11-42811)(Spain).

### **References:**

Quertemont E et al (2005) Prog Neurobiol 75:247-74.  
Aragon CM et al. (1985) Life Sci 37: 2077-84.  
Font L et al. (2006) Behav Brain Res 171:78-86.

## **Estudio *in vitro* de la absorción percutánea de un gel de nortriptilina: comparación de la permeabilidad de la piel humana y la piel de rata**

Iris Usach, José Esteban Peris.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot.

### **Introducción:**

La nortriptilina (NT) es un antidepresivo tricíclico perteneciente al grupo de los inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.

El objetivo de este trabajo ha sido caracterizar la penetración de NT formulada en gel a través de piel de rata y epidermis humana mediante la realización de estudios *in vitro*.

### **Material y métodos:**

Con el fin de realizar los estudios *in vitro* se utilizaron células de difusión vertical de Franz empleando piel completa de rata y epidermis humana separada por calor (método Kligman). Las células contenían 0,4 ml de un gel de NT en la cámara dadora y una solución de tampón fosfato salino pH 7,4 en el compartimento receptor. Los ensayos se realizaron en condiciones de dosis infinita y los tiempos de muestreo estuvieron comprendidos entre las 3 y las 30 horas tras la aplicación del gel de NT. Las muestras obtenidas del compartimento receptor fueron analizadas mediante HPLC.

### **Resultados y discusión:**

Tras representar las cantidades acumuladas de NT en el compartimento receptor frente al tiempo se obtuvieron los parámetros de permeabilidad. El valor de flujo en estado estacionario en ratas y en humanos fue de  $171 \pm 20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  y  $31 \pm 14 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , y el de coeficiente de permeabilidad de  $0.0034 \pm 0.0004 \text{ cm}/\text{h}$  y  $0.0005 \pm 0.0003 \text{ cm}/\text{h}$ , respectivamente. Estos resultados coinciden con la observación general de que la permeabilidad de la piel humana es menor que la de la rata, ya que el flujo observado con piel humana fue aproximadamente el 18 % del valor observado con piel de rata.

### **Conclusiones:**

Los resultados obtenidos tras la aplicación de un gel de NT confirman que la permeabilidad de la piel humana es menor que la permeabilidad de la piel de rata.

### **Referencias:**

Kligman AM, Christophers E. Preparation of Isolated Sheets of Human Stratum Corneum. Arch Dermatol 1963 Dec;88:702-705.

Panchagnula R, Stemmer K, Ritschel WA. Animal models for transdermal drug delivery. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1997 Jun;19(5):335-341.

Takeuchi H, Mano Y, Terasaka S, Sakurai T, Furuya A, Urano H, et al. Usefulness of rat skin as a substitute for human skin in the *in vitro* skin permeation study. Exp Anim 2011;60(4):373-384.

## Farmacocinética del efavirenz en la rata: absorción intestinal

Virginia Melis, José Esteban Peris.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot.

### Introducción:

La terapia de elección en el tratamiento del SIDA consiste en la combinación de, al menos, tres fármacos antirretrovirales, estando presente en muchas de estas combinaciones el fármaco efavirenz, que pertenece al grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. Para el estudio de nuevas formas de administración de efavirenz es conveniente disponer de las características de su absorción en animales de laboratorio, en los que ensayar preclínicamente estas nuevas formas. Por ello, en este trabajo se ha estudiado la absorción del efavirenz en la rata tras su administración intraduodenal.

### Material y métodos:

En el estudio se utilizaron ratas macho de raza Wistar, canuladas en el duodeno y en la vena yugular el día anterior a la administración. La solución de efavirenz (dosis de 10 mg) se administró a través de la cánula implantada en el duodeno y el fármaco se valoró mediante cromatografía líquida de alta eficacia con detección mediante absorción de luz ultravioleta. La estimación de los valores de los parámetros farmacocinéticos se efectuó utilizando tanto métodos compartimentales como no compartimentales.

### Resultados y Discusión:

Los resultados obtenidos en el estudio farmacocinético en ratas evidencian una rápida absorción del efavirenz a nivel intestinal, alcanzando un pico plasmático de 1,81  $\mu\text{g/ml}$  a los 66 minutos. La absorción del fármaco fue más rápida que la descrita en humanos tras administración oral de 600 mg ( $C_{\text{max}}$  de 4.07  $\mu\text{g/ml}$  a los 180-300 minutos).

### Conclusiones:

El efavirenz presenta una rápida absorción a nivel del intestino delgado de la rata, incluso más rápida que la descrita en humanos. La buena absorción del efavirenz en la rata sugiere que esta especie animal podría ser útil para el estudio preclínico de nuevas formas de administración oral de efavirenz.

### Referencias:

Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2012; Accessed January 17, 2013. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.

DiCenzo R, Forrest A, Squires KE, et al. Indinavir, Efavirenz, and Abacavir Pharmacokinetics in Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 2003 June; 47(6):1929–1935.

Sustiva® Summary of Product Characteristics, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd, February 2013.

## Effects of undernutrition on oral taurine pharmacokinetics

Ana Catalán Latorre, Amparo Nácher, N. Víctor Jiménez and Matilde Merino-Sanjuán.  
Department of pharmacy and Pharmaceutical Technology.

### Introduction:

Protein-calorie undernutrition may affect the gastrointestinal structure and mechanical function, and therefore, drug and nutrient pharmacokinetics. In this situation, conditionally essential nutrients, like taurine, that are mainly sustained by dietary intake may have altered body levels.

### Material and methods:

16 male Wistar rats were selected and were randomly distributed in two groups: well-nourished (WN) or protein-energy undernutrition (PEU). For 26 days, each group followed a standardized WN or PEU feeding protocol and daily weight and weekly serum albumin levels were recorded. After the adaptation period, the animals were surgically intervened in order to place a cannula on the jugular. 24 hours later, 100 mg of taurine were intravenous (IV) or orally administered and blood samples were taken through the cannula for 2 hours. Samples were deproteinized and analyzed by HPLC. The pharmacokinetic analysis of the blood samples was performed using Nonmem 7 software with FO estimation. Disposition parameters were calculated with the IV data, and then fixed. Finally, oral data was added to the model and the rate absorption constant ( $k_a$ ) was determined.

### Results and Discussion:

All animals in PEU group were classified as light (12.5%) mild (37.5%) or severe (62.5%) undernourished depending on weight and albumin levels. The pharmacokinetic analysis revealed that the mathematical model that better suits the data is a bicompartimental model, with lower clearance and absorption rate constant depending on the nutritional state of the animals ( $V_{el0}=6.14$  mg/h,  $Cl=0.147$  l/h,  $V_c=0.0235$  l,  $k_{12}=0.88$  mg/h,  $k_{21}=1.23$  mg/h,  $k_a=0.27$  h<sup>-1</sup>,  $FCIDN=0.78$ ,  $FkaDN=0.645$ ).

### Conclusions:

Clearance (Cl) and the absorption rate constant ( $k_a$ ) of taurine are affected in rats with protein-calorie undernutrition.

### References:

Pengmin Chen, Jingbo Zhao, Vivi Hunnicke Nielsen, Tove Clausen, Hans Gregersen. Intestinal remodeling in mink fed with reduced protein content. *Journal of Biomechanics*. 2009, 42: 443–448.

Merino-Sanjuán M, Catalán-Latorre A, Nácher A, Miralles-Arnau S, Jiménez-Torres NV. Animal model of undernutrition for the evaluation of drug pharmacokinetics. *Nutrición Hospitalaria*. 2011, 26(6):1296-304.

# Estudios de difusión de un sistema polimérico de Ácido Hialurónico con metronidazol

Rodríguez Belenguer P, Nácher A, Hernandez MJ y Díez-Sales O.

Dep. Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Física de la Tierra y Termodinámica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

## Introducción:

En los últimos años, se ha detectado un incremento en la incidencia de infecciones microbianas y fúngicas (acné rosácea, vaginitis, dermatitis de contacto), lo que ha propiciado un interés creciente sobre el arsenal terapéutico útil en este tipo de patologías. En la presente memoria se propone una formulación con metronidazol, el polietilenglicol 400 (PEG-400), debido a sus propiedades plastificantes y antisépticas, y un polímero de origen natural mucoadhesivo, biodegradable, y altamente biocompatible, el Ácido Hialurónico (AH). El objetivo principal es la determinación de la influencia del vehículo sobre la liberación del metronidazol.

## Material y métodos:

Se han preparado hidrogeles de metronidazol mediante la dispersión de AH al 2% en distintas mezclas de H<sub>2</sub>O y PEG-400 (0,5, 10 y 20 %) a pH 4. Para la hidratación adecuada del polímero, se ha mantenido, bajo agitación durante 24 horas.

Se han realizado ensayos de difusión del metronidazol a partir de los geles preparados con distintas concentraciones de PEG-400 mediante difusión tipo Franz a través de una membrana de celulosa. Tras la toma de muestras a tiempos preestablecidos se ha procedido a la cuantificación de las mismas mediante análisis HPLC UV-VIS y una longitud de onda de 320 nm. También se ha validado el método analítico, determinando la precisión y exactitud, Límite de Cuantificación (LOQ) y Límite de Detección (LOD). Para el ajustado de las cinéticas de difusión se ha utilizado la ecuación de Higuchi.

## Resultados y Discusión:

El método analítico utilizado ha sido exacto y preciso, con un CV de 7,03; 4,24 y 9,11% y Er de 0,20; 1,44 y 0,67% para las concentraciones 0,75; 0,5 y 0,3 de la recta de calibrado. El LOQ=0,002 mg/mL y LOD=0,006 mg/mL. Los coeficientes de Difusión para las 4 formulaciones comprendidas entre 0-20 % PEG-400 fueron:  $4,75 \times 10^{-10}$ ;  $5,97 \times 10^{-10}$ ;  $4,08 \times 10^{-10}$  y  $5,83 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ .

El análisis estadístico Anova con un intervalo de confianza del 95% ha puesto de manifiesto que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los coeficientes de difusión obtenidos para las distintas fórmulas ensayadas.

## Conclusiones:

La presencia de PEG 0-20 % (p/p) en los geles de metronidazol preparados con AH al 2% y pH 4 no modifica la difusión del fármaco a partir de los mismos.

## Referencias:

- Díez-Sales O, Dolz M, et al. 2007. Rheological Characterization of Chitosan Matrices: Influence of Biopolymer Concentration. *Journal of Applied Polymer Science*, 105
- Xu X, Jha A.K, Harrington D.A, et al. 2012. Hyaluronic Acid-Based Hydrogels: from a Natural Polysaccharide to Complex Networks. *Soft Matter*, 8, 3280-3294
- Franz, T.J, 1975. Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. *J Invest Dermatol*, 64, 190-5
- Higuchi, W.I. 1967. Diffusional models useful in biopharmaceutics. Drug release rate processes. *Pharmaceutica Sciences*, 56, 315-324

## **Utilización del método soja en el proceso de selección de medicamentos: omeprazol-pantoprazol**

Anca Gheorghe, Maria Felis, Laura Laguia, Otilia Peñuela, Sandra Romero, Vanessa Rumbau y Matilde Merino.  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

### **Introducción:**

El método SOJA es un procedimiento de evaluación y selección de medicamentos basado en la aplicación de criterios objetivos, cuantificables y validados por expertos que facilita la inclusión y exclusión de medicamentos en la guía farmacoterapéutica.

El objetivo del trabajo es evaluar los fármacos Omeprazol y Pantoprazol y establecer los criterios de selección que contribuyan a un uso racional de los medicamentos.

### **Material y métodos:**

Los criterios de selección basados en el método SOJA son definidos por la comisión de expertos (eficacia, documentación, incidencia a efectos adversos, frecuencia de dosificación, interacciones, costes, farmacocinética, aspectos farmacéuticos, criterios específicos del grupo terapéutico). Para la evaluación se obtuvo información bibliográfica de las fichas técnicas y de la base de datos PubMed, usando como palabras clave: difference omeprazole pantoprazole, omeprazole, pantoprazole, IBP. Se han seleccionado un total de 4 artículos comparativos entre Omeprazol y Pantoprazol (desde el 2002 hasta la actualidad). Se realizó una evaluación individual y se obtuvo el valor medio. A continuación se realizó un análisis de sensibilidad.

### **Resultados y discusión:**

Los valores medios de la puntuación asignada para cada fármaco se muestra en la Tabla 1. El análisis de sensibilidad realizado confirmó que el omeprazol constituye la primera elección de tratamiento. Los resultados obtenidos únicamente son aplicables en el entorno en el que se realiza el estudio ya que este método no contempla aspectos relacionados de forma individual con un paciente o grupo de población.

### **Conclusión:**

El empleo del método soja para la evaluación de los medicamentos permite aplicar criterios de selección de medicamentos para su posterior inclusión o exclusión en las guías farmacoterapéuticas.

### **Agradecimientos:**

A nuestra tutora Matilde Merino por su implicación profunda en nuestra formación.

### **Referencias:**

Janknegt R and Steenhoek A. Drugs The System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). A tool in rational drug selection for formulary inclusion. 1997; 53(4):550-62

Bochenek WJ, Mack ME, Fraga PD, Metz DC. Pantoprazole provides rapid and sustained symptomatic relief in patients treated for erosive oesophagitis. 2004

Wang J, Yang K, Ma B, Tian J, Liu Y, Bai Z, Jiang L, Sun S, Li J, Liu R, Hao X, He X.. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. 2009

Yaghoobi M, Padol S, Yuan Y, Hunt RH. Impact of oesophagitis classification in evaluating healing of erosive oesophagitis after therapy with proton pump inhibitors: a pooled analysis 2010

Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. 2010

## Development of an optimized drug delivery system for clobetasol-propionate based on nanotechnology

P. Conrad<sup>1</sup>, S. S. Guterres<sup>2</sup>, A. R. Pohlmann<sup>3</sup>, R. C. R. Beck<sup>2</sup>, A. Melero<sup>4</sup> and U. Schäfer<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Diploma thesis, Saarland University, Saarbrücken, Saarland, Germany.

<sup>2</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup>Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup>Department Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Valencia, Spain.

<sup>5</sup>Faculty of Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Saarland University, Saarbrücken, Saarland, Germany.

### Introduction:

The aims of this study were to prepare and to determine the physicochemical characteristics of three different fluorescent-labeled poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles containing clobetasol propionate: nanospheres (NS), nanocapsules (NC) and lipid-core nanocapsules (LC).

### Material and methods:

The physicochemical characteristics such as mean size, polydispersity index, zeta potential, pH, drug content and encapsulation efficiency were monitored for 3 months. Furthermore, the *in vitro* drug release of the prepared formulations was evaluated using the dialysis bag method.

The diameters of the particles, determined by laser diffraction, dynamic light scattering and nanoparticle tracking analysis, were between 160 and 230nm (NS: ~160nm | NC: ~200nm | LC: ~230nm). The polydispersity index was below 0.21, the pH around 6.0, the zeta potential negative (~-12mV) and the drug content and encapsulation efficiency near to 100% for all formulation. These physicochemical characteristics were tracked for 3 month and remained the same.

### Results:

The *in vitro* drug release results revealed a controlled release of clobetasol propionate for all formulations. The 3 different types of nanoparticles showed a similar release (80% after 72 hours) with a low burst phase.

### Conclusions:

These nanoparticles prepared with fluorescent-labeled poly( $\epsilon$ -caprolactone) are useful to further studies to track their distribution profile in skin permeation studies.

### References:

Melero A., Ourique A. F., Silva C. B., Schaefer U. F., Pohlmann A. R., Guterres S. S., Lehr C., Kostka K., Beck R. C. R. Eur J Pharm Biopharm. 2011; 79:95–101.  
Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J.P., 1988. European Patent 0274961 A1.



# FARMACOLOGÍA

# Shikonina como potencial quimiopreventivo del cáncer colorrectal

Alberto Martí, Isabel Andújar  
Tutores: M<sup>a</sup> del Carmen Recio, Rosa M<sup>a</sup> Giner, José Luís Ríos  
Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia

## Introducción:

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología crónica cuya etiología depende tanto de factores ambientales como genéticos. La pérdida de tolerancia a la flora intestinal provoca una respuesta autoinmune local que acarrea dolor abdominal, diarrea e inflamación crónicas<sup>1</sup>. En las enfermedades inflamatorias crónicas se combinan mecanismos de daño y reparación tisular, ligados a hipercatabolismo, apoptosis y estrés oxidativo, que conjuntamente generan un microambiente óptimo para la mutagénesis. De tal manera, el riesgo de aparición de cáncer colorrectal en pacientes con EII es, aproximadamente, tres veces superior al de la población general<sup>2</sup>.

## Objetivos:

Se ha estudiado el potencial quimiopreventivo de shikonina, naftoquinona antiinflamatoria extraída de la raíz de *Lithospermum erythrorhizon*, en el desarrollo de cáncer colorrectal asociado a colitis ulcerosa crónica.

## Material y métodos:

Se adaptó el modelo in vivo de cáncer colorrectal asociado a colitis crónica propuesto por Clapper y cols.<sup>3</sup> a siete semanas, empleando sulfato sódico de dextrano (DSS) al 1,5% (p.o.), azoximetano (7,5 mg/Kg, i.p.), sulfasalazina como fármaco de referencia (100 mg/Kg, p.o.) y shikonina a las dosis de 3,5 y 7,0 mg/Kg (p.o.). Se evaluó macroscópicamente al grado de acortamiento intestinal inducido por la inflamación.<sup>1</sup> A nivel bioquímico, se estudió mediante Western blot el efecto de shikonina sobre la activación del factor de transcripción nuclear-κB (NF-κB), así como la consecuente expresión de las enzimas proinflamatorias ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).<sup>1</sup> Además, se determinó del grado de infiltración neutrofílica mediante la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO).<sup>1</sup>

## Resultados y discusión:

Shikonina redujo el proceso inflamatorio de forma dosis-dependiente actuando sobre el acortamiento de la longitud intestinal provocado por la administración de DSS. A su vez, disminuyó la actividad MPO, así como la expresión de COX-2 e iNOS a través de la vía del NF-κB, cuya activación también fue reducida.

## Conclusiones:

Shikonina presenta un prometedor poder quimiopreventivo del cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa crónica.

## Referencias:

1. Andújar I. Nuevos agentes antiinflamatorios de origen natural. Estudio de la actividad y mecanismo de acción de polifenoles del cacao y shikonina. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. 15-Mayo-2012.
2. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO (1990). Ulcerative colitis and colorrectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 323:1228-1233.
3. Clapper ML, Cooper HS, Chang WC (2002). Dextran sulfate sodium-induced colitis-associated neoplasia: a promising model for the development of chemopreventive interventions. *Acta Pharmacol Sin.* 28:1450-1459

## **Ginkgo biloba: resultados contradictorios en su eficacia**

Álvaro Gómez Perales, M<sup>a</sup> Teresa Sánchez Norte

Tutores: Rosa M<sup>a</sup> Giner

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

### **Introducción:**

En el marco de un proyecto de innovación educativa (UV-SFPIE\_FO12-81007) en Farmacognosia, asignatura troncal anual del tercer curso en el grado de Farmacia de la Universitat de València, para motivar a los estudiantes en el aprendizaje autónomo y la adquisición de competencias transversales, se ha preparado un seminario sobre Ginkgo biloba (Ginkgoaceae). Esta especie es un árbol considerado un fósil viviente debido a su gran longevidad, caracterizado por presentar hojas bilobuladas que constituyen la droga. En su composición química destacan los compuestos flavónicos (24%) ginkgetina y bilobetina, y las lactonas terpénicas (6%) bilobáldo y ginkgólidos, presentes en diferentes extractos, entre los que destaca EGb761®, de amplia utilización terapéutica en insuficiencia circulatoria cerebral y periférica, por sus propiedades como tónico vascular y neuroprotector.

### **Material y Métodos:**

Para el estudio de las aplicaciones terapéuticas de G. biloba en el tratamiento de determinadas patologías como Alzheimer y tinnitus, además de libros y publicaciones científicas<sup>1-3</sup>, se han consultado diferentes artículos publicitarios y de divulgación no especializados<sup>4</sup>. Se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos como Vademecum, PubMed, etc. introduciendo como palabras clave: G. biloba, EGb761® y Alzheimer.

### **Resultados y Discusión:**

Tras consultar y revisar los diferentes trabajos y ensayos clínicos<sup>1-2</sup>, los resultados son contradictorios, algunos estudios afirman su eficacia frente a esta patología, mientras que la gran mayoría lo niegan.

### **Conclusión:**

Analizando las publicaciones, entre ellas un meta-análisis<sup>3</sup>, se puede concluir que aunque el extracto de Ginkgo biloba es más eficaz que el placebo, su relevancia clínica al igual que otros fármacos contra la demencia, es difícil de determinar.

### **Referencias:**

1 DeKosky ST, Williamson JD, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300(19):2253-62.

2 Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. Pharmacopsychiatry 2012; 45:41-6.

3 Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich S. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics 2010; 10:14.

4 [http://www.quo.es/ciencia/noticias/el\\_ginkgo\\_biloba\\_no\\_funciona](http://www.quo.es/ciencia/noticias/el_ginkgo_biloba_no_funciona)

# Uso de estatinas en la prevención primaria y secundaria de cardiopatía isquémica

Antonio Alfonso García (4º curso Grado de Farmacia, email: analgar3@alumni.uv.es)  
Tutora: Dra. María-Antonia Noguera  
Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia

## Introducción:

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares suponen 17,5 millones de muertes anuales, según datos de la Federación Mundial del Corazón. En Europa, se alcanza un total de 4,3 millones de fallecimientos, mientras que en España la cifra es de 120.690 muertes, lo que supone el 32,5% de todas las defunciones, siendo tanto en Europa como en España la primera causa de fallecimiento.

## Material y métodos:

Revisión bibliográfica en Pubmed (ecuación de búsqueda: hearth disease, ischemic, cardiophaty, mortality), revistas médicas de Cardiología y consulta con facultativos especialistas en Endocrinología y Nutrición y Cardiología (Ver entrevista realizada por el autor al endocrinólogo Dr. Carlos Sánchez en [http://www.youtube.com/watch?v=8kGsVF\\_aBQw](http://www.youtube.com/watch?v=8kGsVF_aBQw) )

## Resultados y discusión:

En los estudios realizados, tanto de prevención primaria como secundaria, se apreció la regresión de la placa ateromatosa objetivada mediante técnicas de imagen tras tratamiento con estatinas, con una reducción de eventos cardiovasculares de manera directamente proporcional a la disminución de LDL-C. No obstante, persiste la controversia del beneficio real de las estatinas en pacientes con niveles solo ligeramente elevados de colesterol y sin evento cardiovascular previo.

## Conclusiones:

En prevención secundaria de pacientes con riesgo cardiovascular las estatinas son tratamiento de primera elección para mantener los niveles de colesterol-LDL lo más bajo posible. En caso de prevención primaria su empleo se decide en base a cada paciente y según los factores de riesgo.

## Agradecimientos:

Dr. Carlos Sánchez, jefe de servicio de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital General de Valencia y profesor titular de la Universidad de Valencia.

## Referencias bibliográficas:

Blaha M, Nasir K, Blumenthal R, Statin Therapy for Healthy Men Identified as “Increased Risk” JAMA, April 11, 2012—Vol 307, No. 14 1489-90

Millán Núñez-Cortes J, Alegría E, ÁLVAREZ-Sala Walther L, Ascaso Gimillo J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morato T, Mostaza Prieto J.M, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X, Documento Abordaje de la dislipemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte I) Clin Invest Arterioscl. 2011; 23(6): 278-288

Redberg R, Katz M, Healthy Men Should Not Take Statins. JAMA, April 11, 2012—Vol 307, No. 14 1491-2

# Un enfoque sobre la aplicación de atención farmacéutica: España y Brasil

Camila Martins Guazelli<sup>1</sup>, Thalyta Joana de Oliveira<sup>2</sup>, Jacqueline Miranda Heine<sup>3</sup>, Marcelle Silva de Abreu<sup>4</sup>

Tutora: Ana Catarina Simonetti<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto-SP, Brasil; <sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG, Brasil; <sup>3</sup>Universidade Federal da Bahia (UFBA), Vitória da Conquista-BA, Brasil; <sup>4</sup>Faculdade Asces, Caruaru-PE, Brasil.

## Introducción:

Atención Farmacéutica (AF), la relación directa entre el farmacéutico y el paciente con finalidad de orientar y controlar el tratamiento farmacoterapéutico, desarrollado en la asistencia farmacéutica, surgió en Minnesota en los EE.UU. y poco después en los años 90, España dio a conocer su primer modelo propio a través de Dáder. En Brasil fue adoptado oficialmente sólo después de 2000. En la actualidad, una de las zonas donde este servicio está más extendido es la farmacia comercial. OBJETIVOS: Comparar la aplicación de la atención farmacéutica en España y Brasil.

## Material y métodos:

Fueron realizadas búsquedas de artículos en las siguientes bases de datos: Science direct, Cochrane y PubMed, utilizando las palabras: atención farmacéutica, farmacia comercial y promoción de la salud. Procedió la lectura y los mejores artículos fueron elegidos.

## Resultados y discusión:

En España, la farmacia aún es reconocida como un centro de salud, cuyo propietario es un farmacéutico, así, la AF es más fácilmente efectuada aunque este en fase de aplicación. En Brasil, la farmacia es reconocida como un negocio, parte de grandes redes y el propietario no es farmacéutico, sino solo un empleado requerido por ley; por lo tanto, la AF se resume, casi siempre, en la educación del paciente en la dispensación.

## Conclusión:

Es evidente que en España la actividad es mejor conocida, mientras la aplicabilidad todavía no es suficiente, y en Brasil las acciones están lejos de alcanzar la eficacia a pesar del gran esfuerzo de los profesionales que tratan de adaptar e implementar este servicio.

## Agradecimientos:

Universidad de Valencia y programa Ciencias Sin Fronteras.

## Referencias:

Cordobés A. La evolución del concepto de atención farmacéutica y su repercusión en España. OFFARM. 2002; 21.

Meneses A L L, Sá M L B. Atenção farmacêutica ao idoso: fundamentos e propostas. Geriatria & Gerontologia. 2010; 4(3): 154-161.

Oliveira A B, Oyakawa C N, Miguel M D, Zanin S M W, Montrucchio D P. Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005; 41(4): 409-413.

Pereira, L R L, Freitas O A. evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008; 44(4): 601-612.

Silva D D, Prando L E. As dificuldades do profissional Farmacêutico para implantação da Atenção Farmacêutica e da Farmacovigilância nas Farmácias Hospitalares. Revista Infarma. 2004; 16(11-12).

Toledo L A A, et al. Diez años de atención farmacéutica en España: explorando la realidad. Pharm Care Esp. 2011; 3: 289-295.

## Normalización de plantas aromáticas y medicinales para su utilización medicinal

Riedel Jennifer, Di Leo Lira Paola, Retta Daiana, Van Baren Catalina, Bandoni Arnaldo.  
Tutora: María Teresa Garrigues, Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia.  
Cátedra de Farmacognosia-IQUIMEFA (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica,  
Universidad de Buenos Aires. Junín 956, 2 piso (1113) Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** En la Argentina existe una gran riqueza de especies nativas aromáticas y medicinales, alrededor de 300 especies son endémicas<sup>1</sup>. La biodiversidad de estas especies deriva en una gran variabilidad química que constituye una problemática para el sector productivo que necesitan materias primas de calidad homogénea, seguras y eficaces. Es necesario contar con especificaciones de calidad que aseguren la utilización segura y racional de estos productos.

La marcela (*Achyrocline satureioides*) y el cedrón (*Aloysia citrodora*) son dos especies nativas de amplio uso tradicional en Argentina que carecen de especificaciones de calidad. La marcela (*Achyrocline satureioides*), por su similitud morfológica con otras especies relacionadas (*Achyrocline flaccida* y *Gnaphalium gaudichaudianum*), es utilizada indistintamente<sup>2</sup>. Por otra parte, la presencia de compuestos no deseables en fracciones volátiles del cedrón<sup>3</sup> (*Aloysia citrodora*), ha motivado la necesidad de definir criterios fitoquímicos de calidad de las especies en estudio.

**Materiales y Métodos:** Se colectaron 70 muestras de marcela (*Achyrocline satureioides*) y 250 muestras de cedrón (*Aloysia citrodora*) obtenidas de cultivos y de poblaciones silvestres.

Para marcela (*Achyrocline satureioides*), se optimizó el método de extracción y análisis por HPLC de los flavonoides responsables de la actividad con respecto al planteado en la Farmacopea Brasileña<sup>4</sup>. Se desarrollaron sistemas por CCF para lograr diferenciarlos de sus adulterantes.

Para cedrón (*Aloysia citrodora*), se analizó la fracción volátil por GC-FID-MS; y se valoró el verbascósido por HPLC, según metodología EP 5<sup>o</sup> Ed<sup>5</sup>.

**Resultados:** Se logró desarrollar un sistema cromatográfico para diferenciar la marcela (*Achyrocline satureioides*) de sus adulterantes más comunes. Se optimizó el método de extracción (con EtOH 70%) de flavonoides respecto del propuesto por la FB y se incorporó la valoración de Quercetina-3-metiléter como marcador en la metodología por HPLC<sup>6</sup>.

Para el cedrón (*Aloysia citrodora*) se determinó la presencia de diferentes quimiotipos y se definió la mejor calidad aromática<sup>7</sup>.

**Conclusiones:** Los resultados fueron adoptados para la redacción de propuestas de monografía para ser incluidas en la próxima edición de la Farmacopea Argentina.

**Agradecimientos:** Proyectos UBACyT20020110200118 y UBACyT20020100100348; PICT2008-1969.

### Referencias:

1 Goleniowski M.E., Bongiovanni G.A., Palacio L., Núñez C.O., Cantero J.J. (2006). "Medicinal plants from the Sierra de Comechingones, Argentina". *J. Ethnopharmacol.* 107: 324-341.

2 Sorarú S.B., Bandoni A.L. (1978). "Plantas de la Medicina Popular Argentina". Albatros, Buenos Aires, Argentina, pp. 34-37.

3 Gil A., van Baren C., Di Leo Lira, P., Bandoni A. (2007). "Identification of the Genotype from Contents and Composition of the Essential Oil of Lemon Verbena (*Aloysia citrodora* Palau)". *J. Agric. Food Chem.* 55:8664-8669.

4 Farmacopéia Brasileira Ed. 5ª. Brasília, ANVISA 2010; 545. (2010)

5 European Pharmacopoeia (2007). Supplement 5.8, Monograph: Lemon verbena leaf Strasbourg: Council of Europe.

6 Retta D., Trabajo de Tesis: "Parámetros fitoquímicos para la determinación de calidad de "marcela", *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (Asteráceas)". Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. 2012.

7 Di Leo Lira P., van Baren C., Retta D., Gil A., Gattuso M., Gattuso S., Bandoni A. (2008). "Characterization of lemon verbena (*Aloysia citrodora* Palau) from Argentina by the Essential oil" *J. Essent.Oil Res.* 20 (4): 350-353.

## **Medicamentos huérfanos: Más humanidad, menos intereses**

Bedoya Ponte, Juan Ignacio; García Esteban, Elena; Hoys García, Antonio; Laínez Troya, Julián; Valero Santos, Juan Manuel

Tutores: María Álvarez de Sotomayor Paz

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

### **Introducción:**

Medicamentos huérfanos son aquellos destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades graves que ponen en riesgo la vida y que al ser de baja prevalencia en la población, se denominan enfermedades raras. En muchos casos, estos medicamentos son esperanzas no rentables para los pacientes que sufren estas enfermedades.

### **Objetivos:**

Una persona no debería ver su salud sometida a condicionantes económicos o de mercado, sobretodo en un mercado donde hay una marcada escasez de estudios, una mala inserción social de estos pacientes y un alto coste de investigación y abastecimiento.

Nos proponemos dar a conocer los problemas relacionados tanto con las enfermedades raras como con los medicamentos huérfanos haciendo una labor de concienciación social en estudiantes de Ciencias de la Salud.

### **Conclusión:**

Es necesario que la sociedad solicite marcar unas pautas de mejora del sistema sanitario que potencie un mejor aprovechamiento de los recursos disponibles, ya sea con un aumento de los requisitos de entrada al sistema público sanitario como un reaprovechamiento de la financiación proveniente de los ingresos farmacéuticos. También puede trabajarse en creaciones de bancos de patrocinio financiados por laboratorios y otras posibilidades de financiación, como por ejemplo donaciones públicas y privadas. . Para potenciar estas estrategias sería necesario que los futuros profesionales contaran con una mayor conciencia de este problema.

### **Referencias:**

Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nat Rev Drug Discov. 2010 Dec;9(12):921-9

Franco P Orphan drugs: the regulatory environment. Drug Discov Today. 2013 Feb;18(3-4)

## **Bedaquilina, nuevo tratamiento para tuberculosis resistente**

Laura Cabello Murgui

Tutores: María del Carmen Recio (1), María Teresa Torrecilla (2)

(1) Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

(2) Centro de Información del Medicamento, Hospital Clínico Universitario de Valencia

### **Introducción:**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium tuberculosis* la cual infecta a 1 de cada 3 habitantes del planeta y produce la muerte de más de 2 millones de personas al año. El problema principal en el tratamiento es la aparición de resistencias, ya que se ha observado en los últimos años un aumento en el número de casos de tuberculosis causados por cepas resistentes a los fármacos antituberculosos. La Bedaquilina, fue aprobada en diciembre del 2012 con el nombre de Sirturo por Janssen Therapeutics es el primer antituberculoso desde la introducción de la Rifampicina en 1970.

### **Material y métodos:**

La búsqueda de artículos se ha realizado mediante PubMed e información obtenida del Centro de Información del Medicamento del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Palabras clave usadas en la búsqueda: resistencia, bedaquilina, tuberculosis.

### **Resultados:**

La Bedaquilina es una diarilquinolinas, tiene un novedoso mecanismo de acción ya que actúa bloqueando la síntesis del ATP de la membrana celular, dejando así de proveer energía a *Mycobacterium tuberculosis*, lo que le permite permanecer activo contra las bacterias que han desarrollado resistencia a los fármacos antituberculosos actualmente disponibles. En dos ensayos clínicos de fase II con más de 400 pacientes, la Bedaquilina, utilizada en combinación con otros antituberculosos consiguió aclarar la bacteria de la tuberculosis de los cultivos de esputo de forma más rápida que el placebo usado junto con otros antituberculosos. En el ensayo más amplio, el 78% de los pacientes que recibieron Bedaquilina lograron aclarar la bacteria de los cultivos de esputo a la semana 24. Como contrapartida se registraron 9 muertes en pacientes tratados con Bedaquilina frente a dos en el grupo placebo, por ello se ha incluido una alerta en la ficha técnica referente a la posible afectación del intervalo QT, y se está llevando a cabo un ensayo de fase III.

### **Conclusión:**

La Bedaquilina es un fármaco que de ser finalmente aprobado por la FDA marcaría un antes y un después en el tratamiento de la tuberculosis.

### **Referencias:**

Miriam E. Tucker. FDA Approves Bedaquiline for Resistant TB treatment. Medscape. Dec 31, 2012.

U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Drug to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. Press release. December 28, 2012.

M. S. Jiménez, M. Casal. Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. Revista Española Quimioterapia 2008; 21 22-25

## Anticoagulantes: Dabigatran vs Rivaroxaban

M<sup>a</sup>Carmen Álvarez Martín, Sandra Bernabeu Castellá, María Coves Prieto, M<sup>a</sup>Ascensión Ferre Gimeno, Natalia Jiménez Collados, Lucía Sánchez Rufete.

Tutores: M<sup>a</sup> Luisa Ferrándiz Manglano.

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

### Introducción:

Los anticoagulantes orales son fármacos muy utilizados en la actualidad en la prevención y tratamiento de trombos en el sector venoso. Los más empleados en España son el Acenocumarol y la Warfarina, no obstante plantean problemas a la hora de su uso por lo que están apareciendo nuevas alternativas, entre ellas el Dabigatran y el Rivaroxaban.

### Material y métodos:

Hemos realizado un análisis crítico de diferentes artículos sobre el Dabigatran y el Rivaroxaban para la nueva indicación de prevención primaria de tromboembolismos venosos en pacientes con fibrilación auricular. Con el objetivo de plantear un debate valorando las ventajas e inconvenientes de estos nuevos anticoagulantes orales intentando que nuestros compañeros se posicionaran a favor de uno u otro.

### Resultados:

No llegamos a un consenso puesto que ambos presentan ventajas e inconvenientes como por ejemplo: el Dabigatran presenta menor número de hemorragias intracraneales y de ictus isquémicos frente al Rivaroxaban; en cambio éste presenta un perfil eficacia-seguridad más favorable y mejor adherencia al tratamiento.

### Conclusión:

Ambos se consideran una mejor opción frente a los anticoagulantes orales tradicionales por su mejor relación entre la efectividad, seguridad y perfil de control favorable (no requieren monitorización); sin embargo, estos fármacos, de reciente comercialización, han despertado gran controversia por su escasa experiencia clínica, estudios y ausencia de antidotos así como por su elevado precio.

### Referencias:

-Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-9.

-Bosch Ferrer M y Lalueza Broto P. "Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa". *Medicina Clínica (Barc)*. 2010; 134:279-281.

- "Los médicos de atención primaria piden poder prescribir los nuevos anticoagulantes orales en todo el SNS". [www.jano.es](http://www.jano.es). 5 de Noviembre de 2012.

Páginas web: [www.vademecum.es](http://www.vademecum.es) ; [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

# Utilización de las estatinas en prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares: evaluación de la necesidad y efectividad del tratamiento

Eva Rubert Bassedas, Paula Faubel Romero y Marta Garrido Jareño.  
Tutores: M<sup>a</sup> Dolores Ivorra  
Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacología.

## Introducción:

Este trabajo se ha realizado en la asignatura de Farmacología Aplicada y el objetivo es conocer si se hace un uso racional de las estatinas en prevención primaria y secundaria para reducir los eventos clínicos cardiovasculares según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC).

## Material y métodos:

Estudio observacional mediante la realización de encuestas a pacientes de un hospital militar, una residencia de ancianos y familiares de edades entre 20-90 años tratados con estatinas.

## Resultados y Discusión:

De los 32 pacientes encuestados (21 varones y 11 mujeres) un 66% se encuentran en prevención primaria y un 34% en secundaria. En prevención primaria solo cumple con las recomendaciones para modificar el estilo de vida un 35% de pacientes, mientras que en secundaria cumplen un 91%. Teniendo en cuenta las recomendaciones de las GPC que establecen la utilización de estatinas en prevención primaria solo en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) elevado, solo se deberían utilizar estatinas en un 56% de los pacientes. En cuanto a la efectividad, en prevención primaria solo alcanzan los objetivos terapéuticos un 50%, y un 10% siguen teniendo el RCV elevado, lo que puede deberse a un escaso control no solo de los niveles de lípidos (38%) sino de otros factores de RCV como tabaquismo (50%) e HTA (12%). En prevención secundaria alcanzan los objetivos terapéuticos un 45%, y además un 29% tienen un control insuficiente de la presión arterial y un 14% siguen fumando.

## Conclusiones:

La utilización de estatinas en prevención primaria no se adecua a las recomendaciones de las GPC y además resultan inefectivas en un elevado porcentaje de pacientes debido en parte, al incumplimiento en los cambios en el estilo de vida, por lo tanto es muy importante que el paciente conozca que estilos de vida debe seguir para poder disminuir su RCV.

## Referencias:

Guía de práctica clínica sobre el manejo de lípidos como factor de RCV. Osakidetza. 2008. <http://www.osakidetza.euskadi.net>

Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2008;61(1):e1-e49.

# Influencia de la hipertensión arterial sobre el proceso angiogénico

Rabab Chouman Arcas y Marina Estrella Martí

Tutores: Pilar D'Ocon Navaza

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

## Introducción:

La hipertensión arterial (HTA) representa actualmente la primera causa de muerte en el mundo. Su importancia radica en que constituye el principal factor de desarrollo de otras patologías, las enfermedades cardiovasculares, que entre otras consecuencias afectan al endotelio vascular, pudiendo alterar la capacidad angiogénica de los vasos. La angiogénesis, o crecimiento de vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes, puede resultar un proceso esencial tras un episodio isquémico. Existen datos previos que apuntan a que la angiogénesis podría estar alterada en la HTA y que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), fármacos antihipertensivos de primera elección, podrían revertir este efecto. Objetivos: Determinar si la angiogénesis se ve alterada por la hipertensión y si los IECAs presentan algún efecto sobre este proceso.

## Material y métodos:

Ensayo de angiogénesis de anillos aórticos de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y normotensas (Wistar) cultivados en una matriz tridimensional (Matrigel™), durante 7 días en presencia y ausencia de factores de crecimiento y en presencia de captopril 1µM y 10µM.

## Resultados y Discusión:

Se observó que las aortas de rata normotensas presentaban una longitud de crecimiento angiogénico significativamente mayor que las hipertensas. Las aortas de ratas SHR incubadas con captopril 1µM presentaron un pequeño incremento de la angiogénesis, aunque su efecto no fue suficiente para alcanzar los niveles de crecimiento observados en ratas normotensas.

## Conclusiones:

La angiogénesis se ve claramente dañada por la hipertensión arterial, y en cuanto a los IECAs, el captopril no es capaz de revertir ese daño a ninguna de las dosis ensayadas.

## Referencias:

Fabre JE, Rivard A, Magner M, Silver M, Isner JM. Tissue inhibition of angiotensin-converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation*. 1999; 99(23):3043-49.

Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005; 438(7070):967-74.

Guía para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25:1105-1187

Nicosia RF. The aortic ring model of angiogenesis: a quarter century of search and discovery. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(10):4113-36.

Toblli JE, Cao G, DeRosa G, Di Gennaro F, Forcada P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiogenesis in myocardium of obese Zucker rats. *Am J Hypertens*. 2004; 17(2):172-80.

Tufan H, Zaki BM, Tecder-Unal M, Erdem SR, Take G. Angiotensin II captopril cotreatment augments angiogenesis in abdominal skin flap in rats. *Ann Plast Surg*. 2007; 58(4):441-8.

# **Predicción de la actividad Antiprotozoaria ante Plasmodium falciparum y Trypanosoma (b) rhodesiense, de un grupo de sustancias derivadas de los 2.5-bis [amidinoaryl]thiazoles mediante métodos de topología molecular**

Nalfer Ballester Galeano, Raquel Peixoto, Helmuth Guillen, Blaine Báez Estévez.  
Tutores: Prof. Tit. Dr. Ramon Garcia  
Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

## **Introducción:**

El paludismo o malaria y la tripanosomiasis africana son dos enfermedades desatendidas. Actualmente la creación de nuevos fármacos se inclina hacia el diseño racional, en el que se tienen en cuenta previamente los efectos biológicos de la sustancia en cuestión sobre el organismo diana, para así luego poder generar el medicamento principalmente por ingeniería molecular, sin embargo esta vía requiere de estudios y análisis minuciosos y complejos, que la hacen muy costosa y poco atractiva cuando se habla de tratamientos para las enfermedades desatendidas.

## **Material y métodos:**

Para este trabajo se seleccionaron 11 compuestos con actividad Antiprotozoaria contra Plasmodium falciparum y Trypanosoma (brucei) rhodesiense, derivados de los 2,5-bis [amidinoaryl] thiazoles, unas moléculas sintetizadas a partir de otros compuestos tiazólicos de la pentamidina, de las cuales se realizó análisis experimental por el grupo de Danuta y Branowska<sup>11</sup>, quienes determinaron las actividades antimicrobianas específicas ante estos parásitos y las cuantificaron de forma experimental.

## **Resultados y Discusión:**

La selección de índices topológicos incluyendo los criterios antes mencionados arrojó dos parámetros topológicos para cada ecuación de predicción, que consideran el LogIC<sub>50</sub> frente a P.f (GATS3p17 y MATS8e18) y T.(b).r.(GATS3p y ESpm01r19). Se obtuvieron dos ecuaciones que representan el modelo de predicción de actividad ante cada uno de los microorganismos estudiados, expresado como el LogIC<sub>50p</sub> (P.f.) y LogIC<sub>50t</sub> (T. (b).r).

## **Conclusión:**

La actividad farmacológica de las moléculas estudiadas de forma experimental ha sido objeto de análisis de este estudio por medio de topología molecular y algoritmos QSAR, encontrándose una ecuación de predicción que cumple con su objetivo en un rango de porcentaje de varianza R<sup>2</sup> por encima del 90% en ambos casos, estas ecuaciones poseen una alta significación estadística con valores de <0.005, error de estimación estándar dentro de los rangos tolerables y un alto índice de Fisher-Snedecor.

## **Referencias:**

Randic, M. On characterization of molecular branching. J. Am. Chem. Soc. 97: 6609-6615.

Domenech, R., Puig, C. Aplicación de la Topología Molecular en la búsqueda de nuevos agentes activos frente a Leishmania, Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2008; 74: 345-367.

# **Efecto del tratamiento crónico con captopril en la contractilidad de aorta de rata espontáneamente hipertensa**

Cristina Arce Recatalá, Fermin Monto Guillot.

Dirección: M<sup>a</sup> Dolores Ivorra, M<sup>a</sup> Antonia Noguera, Pilar D'Ocon. Departament Farmacologia. Facultat Farmàcia. Universitat València.

## **Introducción:**

El objetivo del presente trabajo es determinar si el tratamiento crónico con captopril de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) evita la aparición del estado hipertensivo, es capaz de prevenir los cambios en la respuesta contráctil observados en la hipertensión (Gisbert et al., 2002; Oliver et al., 2009) y mejora la disponibilidad de NO.

## **Material y métodos:**

SHR de 3 semanas fueron tratadas o no con captopril (50mg/Kg/día) durante 20 semanas. Se determinó la presión arterial (PA) y el ratio peso corazón/peso corporal. Al final del tratamiento, se analizó la reactividad vascular en aorta aislada estudiando la respuesta contráctil al KCl (80 mM) y fenilefrina (10nM-1µM) en presencia o ausencia del inhibidor de la óxido nítrico sintasa (L-NAME). Se analizó también la relajación inducida por acetilcolina (ACh:10nM-100µM) o nitroprusiato sódico (SNP:0,1nM-1µM) sobre la meseta de contracción de fenilefrina (1µM).

## **Resultados y discusión:**

Los animales tratados con captopril presentan valores menores de PA y del ratio peso corazón/peso corporal respecto al grupo SHR sin tratar. Se observó un aumento en la respuesta contráctil a KCl y fenilefrina en el grupo tratado. Del análisis de las curvas dosis-respuesta de fenilefrina se observó un aumento en la respuesta máxima, sin modificar la pCE50, en el grupo tratado con captopril. Este efecto es significativo cuando las curvas de fenilefrina se realizan en presencia de L-NAME y no se observa tras suspender el tratamiento con captopril durante 4 semanas. El tratamiento con captopril potenció la relajación inducida por ACh y SNP. Estos resultados sugieren que el tratamiento crónico con captopril mejora la capacidad de respuesta vasoconstrictora y vasodilatadora de la aorta que está disminuida en las ratas SHR (Gisbert et al., 2002; Oliver et al., 2009). La mayor respuesta vasodilatadora puede deberse a una mayor disponibilidad de NO o de su mecanismo de transducción.

## **Referencias:**

Oliver et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 328: 982-990 (2009)

Gisbert et al., Br. J. Pharmacol. 135: 206-216 (2002)

## **Cannabis y cannabinoides: uso terapéutico**

José María Gómez Portolés, Lidia Toledano Llorens, Marina Vila Villar

Tutores: Rosa M<sup>a</sup> Giner

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

**Introducción:** En el presente curso hemos realizado un seminario sobre la especie botánica *Cannabis sativa* en Farmacognosia, asignatura troncal anual del tercer curso en el grado de Farmacia de la Universitat de València. Este trabajo forma parte de un proyecto de innovación educativa (UV-SFPIE\_FO12-81007) sobre la utilización de recursos periodísticos relacionados con plantas medicinales.

**Material y Métodos:** En la preparación del trabajo consultamos libros y publicaciones científicas<sup>1-3</sup>, pero por su impacto social también utilizamos artículos periodísticos<sup>4,5</sup>, analizando y discutiendo la información. Las palabras clave en la búsqueda fueron: Cannabis, cannabinoides y THC.

**Resultados y Discusión:** Presentamos un trabajo dividido en dos bloques; el primero consistió en una breve introducción de la historia de la planta, las variedades de Cannabis, sus características botánicas y composición química. Si bien ésta última es muy heterogénea, nos centramos en sus principales constituyentes, los cannabinoides, haciendo especial hincapié en el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. En el segundo bloque tratamos los métodos de extracción, purificación e identificación de los cannabinoides, así como de su actividad farmacológica. Abordamos las diferentes formas de consumir Cannabis, las estadísticas de su consumo y su legislación en España. Hablamos de la única especialidad farmacéutica derivada del Cannabis comercializada en España (Sativex®), y del uso terapéutico del Cannabis en España en comparación con el resto de países de la Unión Europea.

**Conclusión:** Este trabajo nos ha brindado la oportunidad de estimular y desarrollar nuestro aprendizaje autónomo y participación activa al buscar información, analizar artículos científicos y cuestionar artículos periodísticos, algunos de los cuales ofrecen una visión desequilibrada, exagerando los beneficios y minimizando los riesgos.

### **Referencias:**

1 Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 78(5):539-48, 2005.

2 Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 109(29-30):495-501, 2012.

3 Font-Mayolas S, Gras ME, Cebrián N, Salamó A, Planes M, Sullman MJ. Types of polydrug use among Spanish adolescents. *Addict Behav* 38(3):1605-9, 2013.

4 <http://www.gwpharma.co.uk/>

5 <http://www.webmd.com/pain-management/news/20100830/marijuana-relieves-chronic-pain-research-show>

## Marijuana: drug or crude drug?

Salvador Aparisi Alepuz, Emilio Domingo Olmos y Alejandro López Pérez  
Tutor: M<sup>a</sup> Amparo Blázquez Ferrer

Departament de Farmacologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València

### Introduction:

Marijuana (grass, weed, herb) is a mixture of the dried leaves, flowers, stems, and seeds from the hemp plant *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). For many years cannabis has been cultivated as a source of fiber, food and psychoactive drugs. Depending on the climatic conditions, cannabis will become in fibrous or resinous plant. The resinous crude drug, is called hashish, and as a sticky black liquid, hash oil.

### Material and methods:

Bibliographic research through PubMed, SciFinder Scholar, Web of Knowledge sources as well as official websites (FDA, AEMPS) via Internet.

### Results and discussion:

Cannabis fiber is used to make cloth, paper, and rope whereas female inflorescence and resin with psychoactive compounds are employed because of their pharmacological action or as an illicit drug.  $\Delta^9$ THC, the main mind-altering (that binds to specific sites called cannabinoid receptors) cannabinoid is the responsible of illicit uses and medicinal effects. Dronabinol (Marinol®) and nabilone (Cesamet®), synthetic compounds of THC are prescribed for the treatment of nausea in cancer chemotherapy and to stimulate appetite in patients with wasting syndrome due to AIDS. The development of Sativex® (marketed in Spain) for the relief of cancer-associated pain and spasticity and neuropathic pain in multiple sclerosis marks the arrival of the second generation of cannabis-based medications using raw marijuana instead of synthetic compounds.

### Conclusions:

Unfortunately, marijuana is the world's most widely illicit drug used (119-224 million cannabis users, aged 15-64 years). European consumers employ both, herb and resin of illicit cannabis. Although the cultivation is illegal in almost all countries, the sale of cannabis seeds ("grow shops") is often legal or semi-legal. Restrictive policies have resulted in a decline of "coffee shops", where cannabis is sold for personal consumption.

### References:

United Nations Office of Drugs and Crime (UNODC). The World Drug Report, 2012.

<http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html>

Sam H, Strumpf E, Kaufman J. Do Medical Marijuana Laws Increase Marijuana Use? Replication Study and Extension. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 207-212.

Cerdá M, Wall M, Keyes K, Galea S, Hasin D. Medical Marijuana Laws in 50 States: Investigating the Relationship between State Legalization of Medical Marijuana and Marijuana Use, Abuse and Dependence. *Drug Alcohol Depend* 2012; 120: 22-27.

# Modulación de la generación de NO en macrófagos RAW 264.7 por complejos dinucleares de Rodio

Víctor Collado, Rita Brines, María E. Moragues  
M<sup>a</sup> Carmen Terencio, M.L. Ferrándiz, Ramón Martínez-Máñez, M<sup>a</sup> José Alcaraz  
Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

## Introducción:

El monóxido de carbono (CO) es un gas inodoro e incoloro con un efecto beneficioso si se administra a bajas concentraciones y de forma controlada en el organismo. Entre las propiedades del CO podríamos destacar su acción antiinflamatoria, antiapoptótica y citoprotectora<sup>1,2</sup>.

Existen distintas moléculas liberadoras de CO; en este trabajo nos hemos centrado en el estudio de complejos dinucleares de Rodio. Estas moléculas son capaces de captar reversiblemente el CO ambiental y adoptar una coloración distinta en función de la concentración de CO que recogen<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, hemos determinado la capacidad de estos complejos para liberar el CO en cultivos celulares de macrófagos RAW 264.7, con el fin de comprobar sus propiedades antiinflamatorias y citoprotectoras.

## Material y Métodos:

Los compuestos disueltos en MeOH fueron sometidos a una corriente de vapor para incorporar el CO a la molécula y se preincubaron con los macrófagos durante 30 minutos. A continuación, se estimularon las células con lipopolisacárido (LPS, 1  $\mu$ g/ml) durante 18h, recogiendo los sobrenadantes celulares para determinar los niveles de nitrito (metabolito estable del NO) por fluorescencia y los niveles de prostaglandina E2 (PGE2) por RIA. Paralelamente se determinó la viabilidad celular mediante el ensayo de reducción de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio) a formazán.

## Resultados y Discusión:

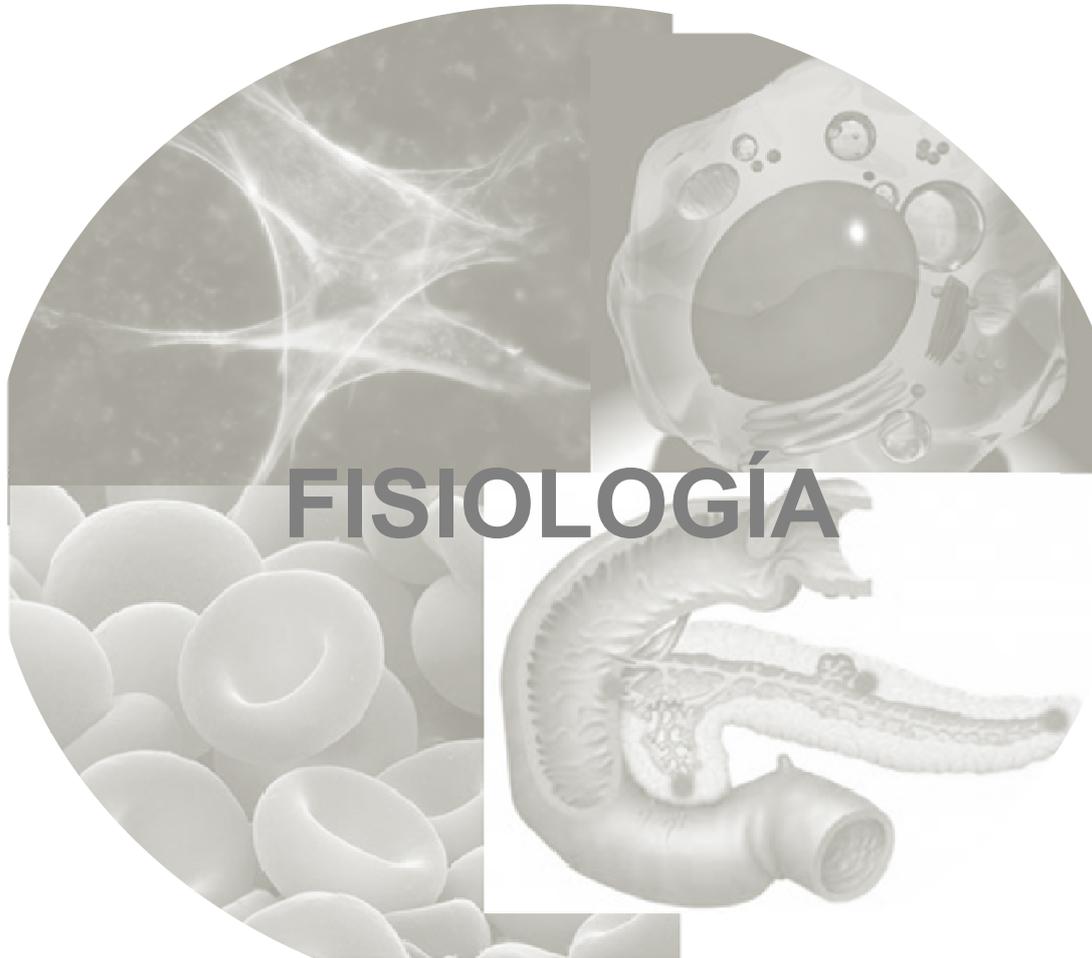
El derivado 2 (Cf 10  $\mu$ M) redujo de manera significativa la generación de nitrito sin mostrar citotoxicidad en los macrófagos estimulados. Sin embargo no afectó a la liberación de PGE2. También se comprobó que el compuesto mantenía la estabilidad y propiedades farmacológicas 30 días después de su preparación y se descartó el posible efecto de la molécula per se, independientemente de su capacidad dadora de CO.

## Conclusiones:

Este compuesto podría considerarse como cabeza de serie para la obtención de nuevas moléculas liberadoras de CO estables y eficaces, que puedan servir para el estudio del efecto farmacológico del CO.

## Referencias:

- 1- Ferrándiz ML, Maicas N, Garcia-Arnandis I, Terencio MC, Motterlini R, Devesa I, Joosten LA, van den Berg WB, Alcaraz MJ. Treatment with a CO-releasing molecule (CORM-3) reduces joint inflammation and erosion in murine collagen-induced arthritis *Ann Rheum Dis*. 2008; 67,1211-7.
- 2- Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications *Physiol Rev*. 2006; 86, 583-650.
- 3- Moragues ME, Esteban J, Ros-Lis JV, Martínez-Máñez R, Marcos MD, Martínez M, Soto J, Sancenón F. Sensitive and selective chromogenic sensing of carbon monoxide via reversible axial CO coordination in binuclear rhodium complexes *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133, 15762-15772.



# FISIOLOGÍA

## Melatonina, ritmos circadianos y vida moderna

Pablo Martí Rodrigo, María Zurriaga Montesinos.  
Tutores: Francisco Javier Miranda Alonso  
Facultad de Farmacia, Universitat de València.

### Introducción:

Los ritmos circadianos del organismo están regulados por diversos relojes internos y regulan la actividad de la mayoría de células y tejidos. El principal regulador es el núcleo supraquiasmático, que recibe información de células fotosensibles de la retina y entre otras cosas estimula durante la oscuridad la liberación de melatonina por la glándula pineal. La melatonina tiene además función antioxidante y su producción disminuye con la edad.

A lo largo de la evolución humana, los ritmos circadianos se han establecido de acuerdo con los periodos naturales de luz y oscuridad. Aquí se pretenden estudiar las posibles consecuencias del acortamiento del tiempo diario de oscuridad, presente desde finales del siglo XIX debido a la generalización de la luz artificial en las sociedades modernas y que actualmente se acentúa debido a prácticas extendidas como los horarios laborales y el ocio nocturnos.

### Material y métodos:

Búsqueda en bases de datos biomédicas: Medline mediante Pubmed.

### Resultados y discusión:

La disminución de la producción de melatonina y la cronodisrupción, resultado de la alteración funcional del reloj interno, alteran el funcionamiento del organismo y pueden derivar en situaciones patológicas. Algunas de ellas están relacionadas con el estrés oxidativo y otras con la cronodisrupción, como algunos síndromes metabólicos y depresiones. El acortamiento del periodo diario de oscuridad también acelera el desarrollo de algunos tumores.

### Conclusiones:

Este tema afecta a nuestra sociedad en gran medida y más aún a los jóvenes asiduos al ocio nocturno, que generalmente desconocen los posibles riesgos que a largo plazo ello conlleva.

### Referencias:

- 1) Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A, Boga JA, Tan D-X, Davis JM, et al. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011 Jun;62(3):269–74.
- 2) Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J. Physiol. Paris.* 2011 Dec;105(4-6):170–82.
- 3) Klein DC, Bailey MJ, Carter DA, Kim J, Shi Q, Ho AK, et al. Pineal function: Impact of microarray analysis. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2010 Jan 27;314(2):170–83.
- 4) Omar S, Saba N. Melatonin, Receptors, Mechanism, and Uses. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2010;1(2):158.
- 5) Tosini G, Baba K, Hwang CK, Iuvone PM. Melatonin: an underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology. *Exp. Eye Res.* 2012 Oct;103:82–9.
- 6) Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Research.* 2009 Aug 15;168(3):259–61.

## **El fenotipo miofibroblasto presenta alterado el metabolismo del ácido araquidónico en el pulmón humano**

Esteban J<sup>1</sup>, M Gabasa<sup>2</sup>, Royo D<sup>2</sup>, Molina M<sup>2</sup>, Roca J<sup>2</sup>, Pujols L<sup>2</sup>, Picado C<sup>2</sup>, A Xaubet<sup>2</sup> y Pereda J<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot, ESPAÑA.

<sup>2</sup>IRCE, IDIBAPS, Centro Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Hospital Clinic, 08036. Barcelona, ESPAÑA.

### **Introducción:**

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se asocia con disminución de la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y bajos niveles de la prostaglandina E2 (PGE2) [1]. Los miofibroblastos, células que expresan actina de músculo liso ( $\alpha$ SMA), desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de fibrosis. Los fibroblastos son fuentes potenciales de miofibroblastos [2].

**Objetivo:** Estudiar la expresión COX2 y la secreción de PGE2 en miofibroblastos, en la transición fibroblasto-miofibroblasto y en la transición epitelio-mesenquimal (TEM) inducida por factor de crecimiento transformante beta1 (TGF- $\beta$ 1).

### **Métodos:**

Los fibroblastos control y los fibroblastos fibróticos primarios pulmonares fueron obtenidos de sujetos con neumotórax (n = 5) y de pacientes con FPI (n = 5), respectivamente. Se realizaron estudios de inmunofluorescencia y western blot para COX-2 y / o para  $\alpha$ SMA. La secreción de PGE2 se midió por ELISA. La incorporación al DNA nuclear de un análogo marcado de nucleósido se empleó para la determinación de la proliferación celular.

### **Resultados:**

Los fibroblastos IPF mostraron mayores niveles de  $\alpha$ SMA en comparación con los fibroblastos control, en ambos fue indetectable la COX-2. Tras la estimulación con interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (10 ng/ml), los fibroblastos control presentaron mayores niveles COX-2 que los fibroblastos fibróticos. Técnicas de inmunofluorescencia permitieron identificar la expresión de COX-2 y  $\alpha$ SMA simultáneamente. Los fibroblastos tratados con TGF- $\beta$ 1 expresaron  $\alpha$ -SMA a dosis y tiempo dependiente en ambos grupos. Los miofibroblastos obtenidos de los tratamientos con TGF- $\beta$ 1 mostraron niveles extremadamente bajos de COX-2 en respuesta a la estimulación con IL-1 $\beta$  así como bajos niveles de PGE2. Estos efectos tuvieron repercusión en la proliferación celular.

### **Conclusión:**

El fenotipo miofibroblasto se caracteriza por una alteración de la expresión de COX-2 y PGE-2 en respuesta a IL-1 $\beta$ . Estas alteraciones podrían representar un mecanismo de relevancia en los procesos de remodelación donde el fenotipo miofibroblasto tiene un papel esencial.

### **Referencias:**

1. Bauman KA, Wettlaufer SH, Okunishi K, Vannella KM, Stoolman JS, Huang SK, Courey AJ, White ES, Hogaboam CM, Simon RH, Toews GB, Sisson TH, Moore BB, Peters-Golden M. The antifibrotic effects of plasminogen activation occur via prostaglandin E2 synthesis in humans and mice. *J Clin Invest.* 2010 Jun;120(6):1950-60.
2. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med.* 2004;55:395-417.

## **Efecto protector del pterostilbeno frente a la carcinogénesis cutánea inducida por radiación UVB**

J. Antoni Sirerol, Miguel Aupí, María L. Rodríguez, Inés Pulido, Juan G. Sanchez, Daniel T. Crespo, Ángel L. Ortega

Tutores Ángel Luis Ortega Valero

Filiación Departament de Fisiologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València

**Introducción:** El resveratrol y el pterostilbeno son polifenoles naturales de origen vegetal con actividad antioxidante y antitumoral. Sin embargo El pterostilbeno presenta una eliminación más lenta in vivo y efectos antitumorales y antioxidantes más potentes [1, 2]. La radiación UVB es un agente cancerígeno que induce la aparición de neoplasias cutáneas [3, 4]. En este proyecto se realizará un estudio comparativo de los efectos fotoprotectores y anticancerígenos del pterostilbeno frente al resveratrol.

### **Material y métodos:**

**Animales:** Ratones sin pelo SKH-1 utilizados en investigación de patologías cutáneas.  
**Tratamiento e irradiación con rayos UVB:** La aplicación tópica de pterostilbeno y resveratrol se realizó previamente a la irradiación con UVB tres veces por semana (1µM y 2µM). Tras 24h de la primera irradiación se evaluó el edema desarrollado con un pie de rey. Estos experimentos se llevaron a cabo a distintos tiempos (1, 3 y 6 meses).

**Recolección de muestras:** Los animales se sacrificaron siguiendo la normativa vigente de experimentación animal y se tomaron muestras de piel.

**Análisis de parámetros de estrés oxidativo y efecto antitumoral:** se evaluaron mecanismos de defensa enzimáticos contra estrés oxidativo y aparición de mutaciones mediante kits comerciales.

**Preparación y observación de muestras de piel para microscopía:** se prepararon cortes de piel para observar por microscopía y evaluar el daño tisular provocado por la radiación UVB.

### **Resultados y Discusión:**

Se observó que el pterostilbeno presenta un mayor efecto antioxidante, fotoprotector y anticancerígeno que el resveratrol. En los ratones tratados con pterostilbeno aparecieron menor edema y cantidad de tumores y de forma más tardía. Las observaciones de las preparaciones microscópicas revelaron que se producía un menor daño tisular en los ratones tratados con pterostilbeno.

### **Conclusiones:**

Pterostilbeno y resveratrol tienen efectos antioxidantes y antitumorales. El pterostilbeno protege mejor contra el cáncer de piel inducido por radiación UVB que el resveratrol.

1.Mena S, Rodríguez ML, Ponsoda X, Estrela JM, Jäätela M, Ortega AL. Pterostilbene-induced tumor cytotoxicity: a lysosomal membrane permeabilization-dependent mechanism. PLoS One 2012; 7(9): e44524.

2.Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. Science 1997; 275(5297): 218-20.

3.Asensi M, Ortega A, Mena S, Feddi F, Estrela JM. Natural polyphenols in cancer therapy. Crit Rev Clin Lab Sci 2011; 48(5-6): 197-216.

4.Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms. Arch Dermatol Res 2010; 302 (2): 71-83.

## Defensa y variedad polifenólica frente a la carcinogénesis

Miguel Aupí Ferrando, Paula Sirera Sirera y Maria del Mar Soria Merino.  
Tutores: Ángel L. Ortega Valero  
Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

### Introducción:

Los polifenoles son una amplia familia de compuestos químicos de origen natural presentes en una gran variedad de alimentos vegetales. Dos compuestos pertenecientes a esta familia son el Pterostilbeno y el Resveratrol. Se ha podido observar, mediante diversos estudios, un efecto anticarcinogénico de estos estilbenos (1, 2).

### Material y métodos:

Se ha realizado un estudio bibliográfico sobre las capacidades antitumorales del Pterostilbeno (Pt) y el Resveratrol (Rv). Para ello se ha realizado la consulta de artículos científicos utilizando como base de datos el PubMed. La realización del Póster se ha llevado a cabo con el PowerPoint y Photoshop.

### Resultados y Discusión:

En los últimos años se ha investigado el papel que desempeña el uso de polifenoles naturales en la prevención y tratamiento de enfermedades como la diabetes (3) y el cáncer (2, 4). En el estudio bibliográfico realizado se ha constatado que el Pt presenta unas características farmacocinéticas y antitumorales mejoradas respecto al conocido Rv (5, 6) sin embargo los mecanismos que subyacen la acción antitumoral no se conocen con exactitud a pesar de existir diferentes propuestas que engloban la muerte celular programada tipo I (4, 7) y tipo II (7), apoptosis y autofagia respectivamente, parada de ciclo celular (2, 4, 7) y la permeabilización de la membrana lisosomal (2).

### Conclusiones:

El Pt, respecto del Rv, muestra mayor acción antitumoral aunque los mecanismos moleculares anticarcinogénicos implicados están bajo intensa investigación actualmente.

### Referencias:

- 1-Jang M et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997, 275(218-20.)
- 2-Pterostilbene-induced tumor cytotoxicity: a lysosomal membrane permeabilization-dependent mechanism. Mena S, Rodríguez ML, Ponsoda X, Estrela JM, Jäätela M, Ortega AL. *PLoS One*. 2012;7(9):e44524
- 3-The antioxidant role of pterostilbene in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. Amarnath Satheesh M, Pari L. *J Pharm Pharmacol*. 2006 Nov;58(11):1483-90.
- 4-Pterostilbene induces cell cycle arrest and apoptosis in MOLT4 human leukemia cells. Siedlecka-Kroplewska K, Jozwik A, Kaszubowska L, Kowalczyk A, Boguslawski W. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012;50(4):574-80.
- 5-Determination of pterostilbene in rat plasma by a simple HPLC-UV method and its application in pre-clinical pharmacokinetic study. Lin HS, Yue BD, Ho PC. *Biomed Chromatogr*. 2009 Dec;23(12):1308-15.
- 6-Chiou YS, Tsai ML, Nagabhushanam K, Wang YJ, Wu CH, Ho CT y Pan MH. Pterostilbene is more potent than Resveratrol in preventing Azoxymethane (AOM)-Induced Colon Tumorigenesis via activation of the NF-E2 Factor 2 (Nrf2)-Mediated Antioxidant Signaling pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011; 59: 2725-2733.
- 7-Pterostilbene simultaneously induces apoptosis, cell cycle arrest and cyto-protective autophagy in breast cancer cells. Wang Y, Ding L, Wang X, Zhang J, Han W, Feng L, Sun J, Jin H, Wang XJ. *Am J Transl Res*. 2012;4(1):44-51.

## Role of p38 $\alpha$ in survival after chronic cholestais induction in mice

Tormos AM (a), Taléns-Visconti R (b), Jorques-Gonzalez M (a), Sastre J (b)

Tutors: Taléns-Visconti R (b), Sastre J (a)

(a) Departamento de Fisiología, (b) Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia.

### Introduction:

p38 $\alpha$  together with JNK and ERK is a member of the MAP kinases family, which are proteins that got phosphorylated after stress. They regulate several processes as proliferation, inflammation and cell death. The activation of p38 $\alpha$  participates in liver regeneration(1).

### Materials and methods:

- C57BL6 bile duct ligated mice.
- Antropometric measurements in mice.
- Bilirubin and liver enzymes activity determination.
- Real time PCR.
- Western Blotting.
- Inmunohistochemistry.

### Results and Discussion:

- p38 $\alpha$  KO mice survival after cholestasis induction is lower than the observed survival in wild type mice.
- After cholestasis induction, there is a lack of liver proliferation in p38 $\alpha$  KO mice in response to hepatocelular damage.
- The molecular pathway activated by p38 $\alpha$  produces the activation of other kinases as MK2 and Akt. Akt activation turns out in mTOR activation, which is related with protein synthesis. This lack of activity could be responsible for the decrease in protein synthesis in p38 $\alpha$  KO livers. p70s6k pathway is also affected in p38 $\alpha$  KO livers, supporting the inactivation of mTOR. Moreover, this disregulation could explain the reduction in p38 $\alpha$  KO hepatocyte size.

### Conclusion:

Despite that p38 $\alpha$  KO mice don't differ from the wild type ones in illness severity parameters as inflammation and fibrosis, these KO mice exhibit other alterations in protein synthesis pathways which could be the key in the survival after bile duct ligation.

**Thanks to** Dra. Raquel Taléns and Prof. Juan Sastre.

### References:

(1) Tormos AM, Arduini A, Talens-Visconti R, Del Barco Barrantes I, Nebreda AR, Sastre J. Liver-specific p38 $\alpha$  deficiency causes reduced cell growth and cytokinesis failure during chronic biliary cirrhosis in mice. *Hepatology*. 2012.

# Differential autophagy activation in KRAS and EGFR mutant lung adenocarcinomas

María L. Rodriguez, Inés Pulido, Daniel T. Crespo, Salvador Mena, J. Antoni Sirerol, Ángel Ortega, Julián Carretero.

Tutors: Julián Carretero, Ángel Ortega  
Department of Physiology, University of Valencia.

## Introduction:

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in western countries, and adenocarcinomas (LADs) are the most frequent histological subtype. The aberrant activation of the kinases promotes tumorigenic processes, mainly through PI3K and MAPK oncogenic pathways<sup>1</sup>. The activation of PI3K pathway deregulates mTOR, a master kinase for cell growth and autophagy. Autophagy can be pro- or anti-tumorigenic, however its roles in protecting tumors exposed to metabolic stress under chemotherapy are considered as a survival mechanism for the tumors leading to acquired resistance. Consequently, the inhibition of autophagy is an attractive therapy to prevent the emergence of acquired resistance<sup>2</sup>. Activating mutations in EGFR and KRAS are mutually exclusive and are the most frequent oncogene activation in LAD. There are considerable differences between them in the control of signalling pathways including PI3K-mTOR axis. Therefore, it is hypothesized that the susceptibility to autophagy differs depending on EGFR or KRAS mutational status<sup>3,4</sup>.

## Material and methods:

We applied nutrient-starvation conditions, an inducer of autophagy, to a panel of LAD cell lines either EGFR or KRAS mutants. Autophagy activation was analyzed by: i) Western blot of LC3-II and p62/SQSTM1 protein levels, that measures autophagy flux and autophagic protein degradation, respectively; and ii) autophagolysosome detection and lysosomal activity by fluorescent microscopy<sup>5</sup>. We also analyze the interaction between mutant EGFR and Beclin1 (BECN1, a protein required for the initiation of the autophagosome) using confocal microscopy.

## Results and Conclusions:

Our data suggest that KRAS-mutant LAD cell lines are able to activate autophagy, whereas EGFR-mutant are not, under starvation stress. Furthermore, we found a potential interaction between mutant EGFR and BECN1 at the cell membrane proximity. Together, these data provide a reason to investigate anti-autophagy therapy in mutant KRAS LADs and warrant further investigation in the regulation of autophagy via a novel link between Beclin1 and mutant EGFR.

## References:

1. Imielinski M, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*. 2012;150(6):1107-20.
2. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*. 2004;306:990-5.
3. Wang Y, et al. Autophagic activity dictates the cellular response to oncogenic RAS. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(33):13325-30.
4. Han W, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors activate autophagy as a cytoprotective response in human lung cancer cells. *PLoS One*. 2011;6(6):e18691.
5. Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*. 2012;8(4):445-544.

# Identificación y eliminación de potenciales cancer stem cell en células de NSCLC resistentes a inhibidores de EGFR

Inés Pulido, María L. Rodríguez, Daniel T. Crespo, J. Antoni Sirerol  
Tutores: Julián Carretero  
Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

## Introducción:

El cáncer de pulmón es altamente resistente a la terapia convencional, metastásico y con una supervivencia muy baja. La caracterización molecular de estos tumores altamente invasivos sugiere la alteración de mecanismos de plasticidad celular, controlados por programas transcripcionales que a su vez controlan la transición epitelio-mesénquima (EMT) y el fenotipo stem cell<sup>1,2</sup>. En los últimos años se han obtenido marcadores que caracterizan esta subpoblación de células con capacidad para iniciar tumores y que se relacionan con la resistencia a los agentes quimioterápicos, recurrencia y desarrollo de metástasis<sup>3,4</sup>. Dado que la activación del programa EMT en células cancerosas es capaz de provocar una dediferenciación celular, estudiamos si la activación de EMT podría ser un mecanismo generador de células con propiedades stem cell-like en las células de adenocarcinoma de pulmón resistentes al inhibidor de EGFR erlotinib.

## Material y métodos:

Una vez definida una posible población cancer stem cell (CSC) mediante citometría de flujo con marcadores CSC como CD24/CD44 y actividad aldefluor, ésta se ha separado. A continuación, se ha estudiado el comportamiento de esta subpoblación frente a la salinomicina, un inhibidor específico de CSC<sup>5</sup>, con el método de la Sulforodamina B y se han observado diferencias en la capacidad de formación de esferas en placas low attachment en condiciones restrictivas, característica de CSC.

## Resultados y conclusiones:

En este trabajo se observa que la teórica población CSC, CD24+ o ALDH+, posee una mayor capacidad iniciadora en la formación de tumoresferas que la fracción CD24- o ALDH-. Además, se han observado diferencias en la supervivencia de células CD24+ y ALDH+ en presencia de salinomicina frente a la fracción negativa de esta población.

## Referencias:

1. Singh A, Settleman J. EMT. Cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 2010 Aug 26;29(34):4741-51.
2. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr;9(4):265-73.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
4. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 23;3(75):75ra26.
5. Gupta, P; Onder, T.T; Jiang, G; Tao, K.; Kuperwasser, C; Weinberg, R.A, Lander, E.S. Identification of selective Inhibitors of cancer stem cells by High-throughput screening. *Cell* 2009, 138, 645–659

# Los receptores de estrógenos y su implicación en la producción de prostanoides en células endoteliales humanas

Ana Mompeón, Xavier Vidal-Gómez, Daniel Pérez-Cremadesa, Macarena de Lázaro-Franco, Carlos Bueno-Betib, Susana Novella a,b, Carlos Hermenegildo a.

Tutores: Carlos Hermenegildo(a), Susana Novella (a,b)

Filiación Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universitat de València. Fundación de investigación – INCLIVA.

## Introducción:

Los efectos beneficiosos de los estrógenos se relacionan con la producción endotelial de compuestos vasoactivos. Entre ellos, los prostanoides prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y tromboxano (TXA<sub>2</sub>), median efectos opuestos y participan en la homeostasis vascular, de manera que un desequilibrio en su producción podría relacionarse con alteraciones vasculares. Nuestro objetivo es determinar la producción de prostanoides en cultivos de células endoteliales humanas tratadas con concentraciones fisiológicas de estradiol (E<sub>2</sub>).

## Material y métodos:

Las células endoteliales humanas procedentes de vena umbilical (HUVEC) se trataron con concentraciones fisiológicas de estradiol (1-100 nM) durante 24 horas. Se cuantificó la producción de PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub> mediante ELISA. La participación de los receptores de estrógenos (ER) se determinó previa incubación con un antagonista inespecífico de los mismos (ICI 182780, 1 μM), antagonista específico del receptor ERα (MPP, 1 μM) y agonistas específicos del receptor ERα (PPT 10 nM) y ERβ (DPN 10 nM). La expresión de proteínas se determinó por Western blot. El análisis de los datos se realizó con ANOVA con corrección de Bonferroni. Los resultados se expresaron como porcentaje del control (media±SEM).

## Resultados y Discusión:

Las HUVEC expuestas a concentraciones fisiológicas de E<sub>2</sub> produjeron un aumento dosis-dependiente de PGI<sub>2</sub>, efecto que fue bloqueado con el antagonista de los ER, ICI 182780 y el antagonista específico de los ERα. La producción de TXA<sub>2</sub> no se vio modificada. El estradiol aumentó la expresión de proteínas de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la prostaciclina sintasa (PGIS), efecto que fue bloqueado específicamente por el antagonista específico de los ERα.

## Conclusiones:

El estradiol, a través del ERα, induce la liberación de PGI<sub>2</sub> en células endoteliales humanas sin modificar la producción de TXA<sub>2</sub>. Este efecto está mediado por un aumento en la expresión de COX-1 y PGIS.

## Agradecimientos:

Financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, ISCIII (FIS 10/00518 y RED Cardiovascular RD12/0042/0052).

## Referencias:

Sobrino A, Oviedo PJ, Novella S, Laguna-Fernandez A, Bueno C, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A, Hermenegildo C. Estradiol selectively stimulates endothelial prostacyclin production through estrogen receptor-α. *J Mol Endocrinol*. 2010 Apr;44(4):237-46.

Novella S, Laguna-Fernández A, Lázaro-Franco M, Sobrino A, Bueno-Betib C, Tarín JJ, Monsalve E, Sanchís J, Hermenegildo C. Estradiol, acting through estrogen receptor alpha, restores dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and nitric oxide production in oxLDL-treated human arterial endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jan 5;365(1):11-6.

# **Papel de la hemoglobina libre de la ascitis en los efectos sistémicos de la pancreatitis aguda**

M. Cabrera, S. Pérez Garrido, D. Royo, J. Pereda, J. Sastre.

Tutores: S. Pérez Garrido

Departamento de Fisiología. Universidad de Valencia.

## **Introducción:**

La hemoglobina puede desarrollar una función peroxidasa en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> con una capacidad prooxidante potente [1]. En situaciones inflamatorias, donde las células inmunológicas generan gran cantidad de radical superóxido, esta actividad puede incrementar la severidad de la enfermedad [2].

## **Objetivos:**

Estudiar la presencia de hemoglobina libre en ascitis y su relevancia en la pancreatitis aguda experimental (PA).

## **Material y métodos:**

Modelo nérotico de PA mediante perfusión intraductal de taurocolato al 3,5% en ratas Wistar macho, sacrificadas a las 0, 1, 3, 6 y 24 horas. Se determinó la hemoglobina libre y su actividad peroxidasa mediante espectrofotometría y western blot. Se inyectó intraperitonealmente hemoglobina purificada (2.4% 2,5 ml) en animales con PA. Se determinaron isoprostanos en plasma, volumen de ascitis, necrosis grasa y expresión de citoquinas en tejido adiposo y citoquinas y factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA), óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y hexokinasa-2 en pulmón mediante PCR a las 6h.

## **Resultados:**

Los western blottings de ascitis con luminol muestran actividad peroxidasa producida por la hemoglobina en ascitis. La actividad peroxidasa de la ascitis va en paralelo con los valores de hemoglobina y aumentan en ascitis durante las primeras horas de PA y disminuyen a las 24h. La inyección de hemoglobina provoca un mayor aumento de la actividad peroxidasa y con esto la necrosis grasa, la ascitis, los niveles plasmáticos de isoprostanos y la expresión de citoquinas en el tejido adiposo abdominal. El estudio de genes en el pulmón mostró un incremento de la expresión de VEGFA, eNOS, iNOS y hexokinasa-2 tras la inyección de la hemoglobina.

## **Conclusiones:**

En la pancreatitis aguda se observa ascitis con actividad peroxidasa debido a la presencia de hemoglobina libre. Esta hemoglobina puede influir en el desarrollo de las complicaciones sistémicas de la enfermedad.

## **Referencias:**

[1]. Alayash AI. Oxidative mechanisms of hemoglobin-based blood substitutes. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2001 Nov;29(6):415-25.

[2]. Simoni J, Villanueva-Meyer J, Simoni G, Moeller JF, Wesson DE. Control of oxidative reactions of hemoglobin in the design of blood substitutes: role of the ascorbate-glutathione antioxidant system. *Artif Organs.* 2009 Feb;33(2):115-26.

# Caracterización de la sensibilidad a potenciales combinaciones sinérgicas de fármacos activos frente a líneas celulares de melanoma humano

Crespo Belenguer, Daniel Tomás; Pulido Endrino, Inés; Rodríguez Romero, María Lucía; Sirerol Talens, Joan Antoni; López Pérez, Alejandro  
Tutores: Carretero Asunción, Julian; Ortega Valero, Ángel  
Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia

## Introducción:

El melanoma maligno es uno de los cánceres de peor pronóstico, ya que presenta gran capacidad metastásica y genera resistencias a la quimioterapia convencional(1). En este proyecto, nos hemos propuesto caracterizar combinaciones sinérgicas identificadas mediante High Throughput Screening en un panel de líneas celulares de melanoma humano(2,3).

## Material y métodos:

Diferentes líneas celulares de melanoma humano fueron tratadas in vitro con diferentes inhibidores selectivos de proteína quinasas AZD6244 (MEK1/2), AEW541 (IGF1R), BEZ235 (PI3K/mTOR), DASATINIB (SRC), CL387785 (EGFR), PF573228 (FAK), BIBW2992 (EGFR/HER2), SB431542 (TGFBR), PAZOPANIB (PDGFR, KIT), y con Salinomycin (inhibidor propuesto del fenotipo Cancer Stem Cell). Asimismo, se analizó el mecanismo preferente de inhibición de crecimiento por muerte celular (apoptosis/necrosis) mediante el método de la AnexinV/PI (mediante citometría de flujo) para aquellas combinaciones que presentaban mayor interés.

## Resultados y Discusión:

Cada línea celular presentó un patrón diferente de sensibilidad (utilizando como criterio la IC50), además, algunos de los patrones de sensibilidad se correlacionaron con la información genómica del COSMIC (Sanger Institute), y la Cancer Cell Line Encyclopedia (Broad Institute).

## Conclusiones:

Los resultados sugieren que la mutación de BRAF confiere sensibilidad frente al efecto citotóxico del AZD6244 (inhibidor de MEK), dado que estas células dependen de la ruta RAS/BRAF/MEK/ERK. Por otro lado, las no mutantes dependen preferentemente de la señalización mediada por PI3K/AKT/MTOR y son sensibles al inhibidor de PI3K/MTOR, BEZ235. La adición de la salinomycin, un inhibidor del fenotipo cancer stem cell, sensibiliza a las líneas celulares más resistentes frente al efecto citotóxico de algunos de los inhibidores. Además, hemos identificado otras potenciales combinaciones que podrían ser de interés terapéutico para el melanoma.

## Referencias:

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74. Epub 2011/03/08.
2. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol Rev. 2006;58(3):621-81. Epub 2006/09/14.
3. Held MA, Langdon CG, Platt JT, Graham-Steed T, Liu Z, Chakraborty A, et al. Genotype-selective combination therapies for melanoma identified by high-throughput drug screening. Cancer Discov. 2013;3(1):52-67. Epub 2012/12/15.

## Descripción de la ploidía hepática en ratón

Tormos AM.(a), Román Montañana C.(a), Talens-Visconti R.(b), Sastre J.(a)

Tutores: Raquel Talens, Juan Sastre.

(a) Departamento de Fisiología, (b) Departamento de Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia

**Introducción:** El término ploidía hace referencia al número de series completas de cromosomas por célula, siendo poliploide aquel organismo que contenga más de dos juegos por célula. Han sido descritos diversos mecanismos de producción de ploidías en mamíferos [1]:(a) Mecanismo independiente de la proliferación celular o “fusión célula-célula” dónde ambos núcleos y/o membranas se asocian generando células poliploides mononucleares o multinucleares respectivamente (b) Mecanismos directamente relacionados con el estado proliferativo de las células como la endoreplicación, la endopoliploidía, el deslizamiento mitótico y la citoquinesis incompleta. Encontramos poliploidía en numerosos tejidos del mamífero como megacariocitos (16n- 128n), cardiomiocitos (4n), trofoblastos células gigantes (8n- 64n), neuronas de Purkinje, células ganglionares de la retina (4n) no siendo una excepción los hepatocitos (4n- 8n).

**Material y métodos:** Búsqueda bibliográfica en revistas internacionales indexadas.

**Resultados y discusión:** La poliploidía hepática en ratón se debe tanto a causas naturales como patológicas. 1) Poliploidía fisiológica, indicadora de pérdida de la capacidad proliferativa, y por tanto asociada a senescencia o envejecimiento celular; encontramos así, mayor número de células poliploides en ratón viejo que joven: ratones de 5 meses: 43.4 ± 2.4 células diploides, 28.2±1.4 células tetraploides, 3.6± 0.4 células octaploides; ratones 30 meses: 41.3±1.2 células diploides, 32.9±1.1 células tetraploides, 12.1±0.9 células octaploides.2) Poliploidía inducida por patologías propias del hígado (cirrosis, hepatitis virales y crónicas), por exposición a toxinas, por exposición a estrés oxidativo, por la regeneración hepática [2].

**Conclusión:** Pese a ser un órgano en fase de quiescencia celular, el hígado posee una gran capacidad de control de su ciclo celular a partir de la conversión de células diploides a poliploides. Aunque el papel de los hepatocitos poliploides no está del todo claro, se podría considerar como una adaptación al contexto o factor ambiental. En cualquier caso también podría ser considerado como un ahorro energético celular, al disminuir la tasa de división celular.

**Agradecimientos:** Dra. Raquel Talens y Juan Sastre.

### Referencias:

[1] Gentic G . Desdouets G , Celton-Morizur S , “Hepatocytes Polyploidization and Cell Cycle Control in Liver Physiopathology,” Internal Journal of Hepatology., 2012.

[2] Lu M., Hinson W., He D., Turturro A., Hart R., “Hepatic Nuclear Ploidy Distribution of Dietary-Restricted Mice,” Environmental Health Perspectives, 1993.

---

## Stabilization of atherosclerotic plaques via mtor inhibition

De Coussemaecker A., De Neef T., Moors E., Romaen E., Van der Steen L., Van Loon E.,  
Van Houtven E., Van Orshaegen C.  
Prof. Dr. Wim Martinet

Department of pharmaceutical sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

Atherosclerosis is a condition in which plaques develop that constrict blood vessels. This process can lead to ischemia. If plaques become unstable and rupture, they can lead to life-threatening situations. Since atherosclerosis occurs frequently, there is plenty of research going on for drugs preventing the progression of this condition. An important class of potential drugs include the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors such as rapamycin (sirolimus) and everolimus.

mTOR, an intracellular kinase, mediates protein synthesis and cell growth. In this way, mTOR destabilizes atherosclerotic plaques, and makes them prone to rupture. Stabilization of plaques by mTOR inhibition is based on at least three aspects. First, mTOR inhibitors prevent the development of plaques through their anti-inflammatory activity (e.g. the expression of the pro-inflammatory protein MCP1 is inhibited). In this way, fewer monocytes are attracted. Secondly, mTOR inhibitors react on the receptors of the lipid metabolism and as such reduce the accumulation of fats in the plaque.

Thirdly, if there is a substantial narrowing of a coronary artery, a balloon angioplasty in conjunction with the placement of a stent will be carried out. A possible side effect of this procedure is the occurrence of restenosis. This proliferation of smooth muscle cells could be avoided by the use of a stent coated with an mTOR inhibitor. This is currently one of the main clinical applications of these drugs. An additional benefit of stents eluting everolimus is the depletion of macrophages in established plaques via induction of autophagy-mediated macrophage death. Moreover, if biodegradable stents are used, the plaque will not only be stabilized, but will also become smaller (a process known as atheroregression).

In conclusion, mTOR inhibitors exhibit a beneficial effect on atherosclerosis by restraining the formation and development of plaques and stabilizing existing ones.

---

## The streptozotocin diabetic rat, animal model of systemic oxidative stress

Massart Charlotte, Mertens Joachim, Roelants Dieter, Rowaert Cecilia, Smolders Valérie, Van Hecke Charlotte, van Os Laurie, Vanderstukken Lien  
Hermans Nina, Apers Sandra, Pieters Luc  
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical, and veterinary Sciences,  
University of Antwerp, Belgium

The research group NatuRA, Natural Products & Food Research and Analysis of the University of Antwerp combines three laboratories: the lab of Pharmacognosy and Pharmaceutical Analysis, the lab of Nutrition and Functional Food Science and the University Centre for the Analysis of Pharmaceuticals and Health products. They have a unique expertise in the areas of Pharmaceutical Analysis, Medicinal plants and Nutraceuticals. An important research area of NatuRA is focused on systemic oxidative stress and antioxidant efficacy in animal models.<sup>1</sup>

Oxidative stress is often defined as an imbalance of pro-oxidants and antioxidants but is recently redefined as a disruption of redox signaling and control in discrete pathways.<sup>2</sup> Research has revealed an association between oxidative stress and many pathological disorders such as atherosclerosis, diabetes and cancer.<sup>3,4,5</sup> The human body has developed antioxidant defenses because of the constant threat of uncontrolled oxidation, both by endogenous and exogenous factors.<sup>2</sup> Much scientific research focuses on the potential of dietary antioxidants in the prevention or treatment of oxidative stress.

In NatuRA, a systemic oxidative stress model has been developed using a diabetic rat model. In this in vivo model, type I diabetes is induced by a single injection of streptozotocin.<sup>3,4</sup> Different assays have been developed and validated to assess biomarkers of in vivo oxidative stress status. Oxidative stress biomarkers are determined in plasma, erythrocytes or urine by HPLC methods or kit assays.<sup>6</sup> These assays include assessment of plasma malondialdehyde, urinary 8-hydroxy-2'-deoxy-guanosine, plasma fat-soluble antioxidant status and erythrocyte GSH levels.<sup>7</sup> This in vivo oxidative stress model is used to investigate the efficacy of antioxidant supplements or foods rich in antioxidants in prevention or treatment of systemic oxidative stress.<sup>1,3</sup>

### References:

- 1 [ua.ac.be/natura](http://ua.ac.be/natura) [Internet]. Antwerp: University of Antwerp. [Cited 2013 February 24]. Available from [www.ua.ac.be/natura](http://www.ua.ac.be/natura)
- 2 Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006; 8: 1865-1879.
- 3 Hermans N, Cos P, De Meyer G, Maes L, Pieters L, Vanden Berghe D, Vlietinck A, De Bruyne T. Study of potential systemic oxidative stress animal models for the evaluation of antioxidant activity: status of lipid peroxidation and fat-soluble antioxidants. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2007; 59(1): 131-136.
- 4 Bebrevska L, Foubert K, Hermans N, Chatterjee S, Van Marck E, De Meyer G, Vlietinck A, Pieters L, Apers S. In vivo antioxidative activity of a quantified *Pueraria lobata* root extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010; 127: 112-117.
- 5 Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews*. 2012; 70(5): 257-265.
- 6 Hermans N, Cos P, Vanden Berghe D, Vlietinck AJ, De Bruyne T. Method development and validation for monitoring in vivo oxidative stress: evaluation of lipid peroxidation and fat-soluble vitamin status by HPLC in rat plasma. *Journal of Chromatography B*. 2005; 822: 33-39.
- 7 Hermans N, Cos P, Maes L, Bruyne TD, Berghe DV, Vlietinck AJ, Pieters L. Challenges and pitfalls in antioxidant research. *Current Medicinal Chemistry*. 2007; 14: 417-430.

---

## Activity-based probes for proteases

Arancibia Gonzalez Tatianne, Bollekens Claudia, Kievit Barbara, Sels Sofie, Van Elsacker Laura,  
Weyns Bastiaan  
Prof. P. Van der Veken  
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University Antwerp

### Introduction:

Activity based probes are chemical probes that directly detect the presence of a catalytically active site in an enzyme. They stay covalently bound to the specific enzyme active site, and in this way they act as irreversible inhibitors. When a reporter tag, such as a fluorescent label, is attached to the ABP, the presence of an active enzyme may be detected or visualized.

### Applications

ABPs used for targeting hydrolases

Hydrolases that act through the construction of a covalent enzyme–substrate intermediate are prime targets for covalent labeling via ABPs. Between the hydrolases, proteases remain to be a major focus for novel ABPs.

ABPs used for targeting other enzyme classes

ABPs that exploit the mechanism of enzymes other than hydrolases are rarer, however important improvements have been recently made. For example, the discovering of a panel of ABPs capable of labeling multiple cytochrome P450s with a range of specificity, such as several P450s with poorly-characterized functions.

ABPs for biotechnological use

ABPs deliver a powerful mechanism for screening drugs for specificity against multiple targets in vivo.

Scientific limitations and challenges

The most important challenge facing activity-based proteomics is the need to combine the data from ABP-based assays with relevant biological experiments to gain more complete understanding of enzyme function in diseases.

### Conclusion:

ABPs that target many diverse enzyme classes have been synthesized. Subsequently numerous new tools, such as gel-free screening systems and quenched ABPs have been developed to allow rapid identification and visualization of probe-labeled enzymes. The future of ABPs demand greater refinement of technology to innovate probe design and the optimization of probes in living systems. Finally, time and rapid advance deliver an increase in the number of ABPs to the study of cancer and other diseases.

---



# MEDICINA PREVENTIVA

---

## Bioaccesibilidad de la micotoxina beauvericina mediante sistemas dinámicos y estáticos

Matteo Manzini, María Teresa Rodríguez Estrada, Giuseppe Meca, Jordi Mañes Vinuesa  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal

### Introducción:

La evaluación del riesgo toxicológico conlleva en su etapa de exposición el establecimiento de la duración, frecuencia y magnitud de la exposición a un contaminante químico. Cuando son los alimentos la vía de entrada del contaminante, la evaluación de la magnitud de la exposición al tóxico debería llevarse a cabo considerando la biodisponibilidad oral, es decir la "fracción de una dosis administrada que alcanza el compartimento central (sangre) desde el tracto gastrointestinal" (Meca y col. 2012), también conocida con el término de biodisponibilidad absoluta. Una herramienta conservativa para evaluar la biodisponibilidad oral es la bioaccesibilidad oral, definida como "la fracción soluble en el tracto gastrointestinal que está disponible para su absorción" (Meca y col. 2012).

### Materiales y métodos:

En el siguiente estudio se ha evaluado la bioaccesibilidad de la micotoxina menor de *Fusarium* beauvericina (BEA) contenida en galletas artesanales contaminadas con *Fusarium proliferatum* productor de este compuesto bioactivo. El proceso de digestión gastrointestinal se simuló mediante un sistema dinámico constituido por un biofermentador y un sistema estático en los cuales se han simulado los diferentes compartimentos digestivos como la boca, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. El análisis de la BEA en los diferentes fluidos intestinales se realizó mediante la técnica de la cromatografía líquida asociada a la detección con espectrometría de masas.

### Resultados y discusión:

Mediante el sistema de fermentación dinámico la bioaccesibilidad media evidenciada por la micotoxina beauvericina fue del 67%, mientras que utilizando el sistema estático no se evidenciaron diferencias significativas con el modelo dinámico.

### Conclusiones:

La aplicación de los modelos estáticos y dinámicos ha permitido caracterizar la bioaccesibilidad de la micotoxina menor de *Fusarium* BEA mejorando sin duda el análisis del riesgo asociado a alimentos contaminados con este compuesto bioactivo producido por el género *Fusarium*.

### Acknowledgements:

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2010-17024).

### Referencias:

G. Meca, G. Meneghelli, A. Ritieni, J. Mañes, G. Font. Influence of different soluble dietary fibers on the bioaccessibility of the minor *Fusarium* mycotoxin beauvericin. *Food and Chemical Toxicology* 50 (2012) 1362-1368.

---

## **Práctica de la actividad física según factores medioambientales en la Comunidad Valenciana**

Nuria Rubio López, Candela Ruso Julve, María Morales Suarez-Varela, Agustín Llopis González  
Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública,  
Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Facultad de Farmacia, Universidad de  
Valencia.

### **Introducción:**

La promoción de la práctica de actividad física de forma regular es una de las prioridades fundamentales para la salud en el momento actual. Las condiciones medioambientales, concretamente la estructura urbana juega un importante papel en la práctica de actividad física. El objetivo de este estudio ha sido conocer la prevalencia de la práctica de actividad física y las características medioambientales, concretamente hemos estratificado por área urbana, suburbana o rural.

### **Material y métodos:**

Se ha realizado utilizando la metodología del proyecto International Physical Activity and the Environment Network (IPEN). De un total de 800 individuos de entre 14 y 82 años pertenecientes a las provincias de Valencia, Alicante y Castellón, 427 individuos participaron

### **Resultados y Discusión:**

De ellos, el 89.46% residen en área urbana, el 7.73% en área suburbana y el 2.81% en área rural. La práctica de actividad física de la población estudiada tiene una prevalencia de 87.97%. El área urbana posee un mayor número de instalaciones deportivas próximas al lugar de residencia a pesar de que sea el que menos practica la actividad física debido a su estilo de vida.

### **Conclusiones:**

Se debe promocionar la creación de instalaciones deportivas en áreas suburbanas y rurales y garantizar la seguridad del vecindario en las zonas urbanas.

### **Referencias:**

1. Shibata A, Oka K, Harada K, Nakamura Y, Muraoka I. Psychological, social, and environmental factors to meeting physical activity recommendations among Japanese adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2009; 6:60.
2. Van Dyck D, Cerin E, Conway TL, De Bourdeaudhuij I, Owen N, Kerr J, Cardon G, Frank LD, Saelens BE, Sallis JF. Associations between perceived neighborhood environmental attributes and adults' sedentary behavior: findings from the U.S.A., Australia and Belgium. *Soc Sci Med* 2012; 74(9):1375-84.

---

## **Factores nutricionales en el control de los pacientes con psoriasis**

Nuria Rubio López, Paloma Reguera Leal, Candelaria Ruso Julve, Agustín Llopis-González, María M. Morales Suárez-Valera.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

### **Introducción:**

En la actualidad, los hábitos alimentarios podrían tener una influencia directa en el desarrollo de determinadas patologías, como es la población con Psoriásica. La psoriasis tiene un origen multifactorial, de la cual la genética tiene un peso importante, y donde la alimentación puede actuar como punto desencadenante nuevos brotes o poseer efectos protectores dependiendo de los alimentos de la dieta. El objetivo del estudio fue determinar: patrones de ingesta de los individuos con psoriasis, en comparación con individuos que no presentan la enfermedad; las características clínicas y el estudio de la relación entre la ingesta y la clínica de la psoriasis.

### **Material y métodos:**

Está dividido en dos etapas, una revisión bibliográfica y un estudio de campo caso/control. La metodología fue una entrevista individualizada cara a cara, mediante "El Cuestionario de Registro del Consumo de Alimentos" para tres días. La muestra fue de 25 casos y 79 controles, apareados por edad y sexo. Para la evaluación de la dieta se ha utilizado el programa DIAL.

### **Resultados y Discusión:**

El 42,9% desarrollo el primer brote entre los 20-30 años, el 36% desarrollo psoriasis vulgar, y un 45,9% presenta una psoriasis continua. El 75% presentan el sistema cardiovascular afectado. También presentan un mayor IMC ( $P < 0.012$ ), aunque con un consumo inferior de calorías. No existieron diferencias significativas entre los casos y los controles, respecto a la ingesta calórica de macronutrientes. Aunque si las hubo en el consumo de la vitamina K, Ácido fólico, Níquel, Bromo, Cafeína, Quercetina y Celulosa, siendo superior el consumo en los controles que en los casos.

### **Conclusiones:**

Los pacientes con psoriasis desarrollan un metabolismo alterado que predispone al aumento de peso y a padecer enfermedades cardiovasculares. Para mejorar la calidad de vida se debería disminuir la ingesta calórica e incrementar el consumo de frutas y verduras, y de pescado azul.

### **Referencias:**

Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.

Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 533-37.

Kavli G, Forde OH, Arnesen E, Stenvold SE. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Oct 12;291(6501):999-1000.

---

## **Predicción tras los métodos de detección: diferencias en la biología y supervivencias en pacientes con cáncer de mama**

Agustín Llopis Morales, Maximino Redondo, Rafael Funez, Francisco Medina-Cano, Isabel Rodrigo, Teresa Pereda, Ana Bellinvia, Maria Sala, Antonio Rueda, Candelaria Ruso Julve, Nuria Rubio López, Agustín Llopis González, María M. Morales Suárez-Varela.  
Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

### **Introducción:**

El objetivo de este estudio fue determinar las características biológicas implicadas en la génesis de tumores y en la progresión de los carcinomas sintomáticos del cáncer de mama, detectados por pantalla para identificar las posibles diferencias.

### **Material y métodos:**

Se evaluaron parámetros clínico-patológicos y actividades proliferativas y apoptóticas en una serie sintomática de 130-161, detectados por pantalla-tumores.

### **Resultados y Discusión:**

Los cánceres detectados en el programa de cribado presentan mayor supervivencia libre de enfermedades y presentan mayor concentración de estrógeno y receptores de progesterona que los cánceres sintomáticos. Además el marcador bcl-2 también fue mayor. La expresión HER2/neu fue menor en los cánceres detectados en pantalla que los cánceres sintomáticos. Sin embargo, cuando comparamos prevalencia vs incidencia detectada en pantalla-carcinomas, son más prevalentes los tumores y tenían menos probabilidad de ser HER2/neu positivo y presentaron una menor expresión de Ki67.

### **Conclusiones:**

Los carcinomas incidentes incluyen una variedad de carcinomas detectados en pantalla que exhiben diferencias en biología y el pronóstico en relación con carcinomas prevalentes. El método de detección es importante y debe de ser tomado en cuenta al tomar decisiones terapéuticas

### **Referencias:**

- Redondo M, Rodrigo I, Pereda T, Funez R, Acebal M, Perea-Milla E, Jimenez E: Effects of emergency admission and delays on prognosis in patients with breast carcinoma. *Supp Care Cancer* 2009, 17:595–599.
- Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, Crown J, Fleming FJ, McDermott EW, O'Higgins N: Surgical intervention in screen-detected patients versus symptomatic patients with breast cancer. *J Med Screen* 2004, 11:130–134.

---

## **Factores ambientales de la obesidad infantil: consideraciones a la luz de algunos estudios con particular atención a la Comunidad Valenciana**

Agustín Llopis Morales, Candelaria Ruso Julve, Nuria Rubio López, Albert Moncusí Ferré, Agustín Llopis González, María M. Morales Suárez-Varela.

Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

### **Introducción:**

Ahogada en un vaso de agua la obesidad infantil es un problema grave que emerge fuertemente en la sociedad actual y su presencia está relacionada con los hábitos alimentarios y el estilo de vida. La posibilidad de clasificar qué factores ambientales son los implicados permitirá definir las causas de su alta prevalencia y el porqué de su continuo incremento. Los estudios revisados en el presente artículo coinciden en la importancia de una adecuada alimentación unida a la actividad física, con la importancia de abandonar aquellos hábitos alimentarios que no benefician a la salud, la necesidad del desayuno en la dieta infantil, la prevención y el control de peso durante la etapa infantil y la necesidad de la actividad física, relacionado directamente con la influencia de la sociedad en las decisiones de los niños a largo plazo.

Las conclusiones de esta revisión bibliográfica señalan que factores son indiscutiblemente los que marcan la presencia de la obesidad infantil en la actualidad, hábitos característicos de los países industrializados (fast food, bollería industrial), nivel de estudios o nivel socioeconómico paternal, decadencia de los hábitos tradicionales de la sociedad (desayuno, comer en familia, platos elaborados vs. platos precocinados) y sobre todo la deficiente actividad física realizada por los niños españoles. Pero sobre todo el incremento de las actividades sedentarias como la videoconsola o la televisión, y concretamente este último, la influencia del marketing publicitario sobre los gustos infantiles.

### **Referencias:**

Garcés C, Gutiérrez-Guisado J, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, de Oya M. Obesity in Spanish schoolchildren: relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res.* 2005 Jun;13(6):959-63.

Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003 Nov 29;121(19):725-32.

Fernández San Juan PM. Dietary habits and nutritional status of school aged children in Spain. *Nutr Hosp.* 2006 May-Jun;21(3):374-8.

---

## Project of the stress response variation in millennials and boomers

Patricia Molina, Patricia Esteban, Julia Nievas, César Berzosa Sánchez  
Grado en Farmacia, alumnos de 3º, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge

### Introducción:

In most developed countries people are exposed to many stress situations, in which organisms produce several physiological reactions. Stress can be systemic and generated by a process. Stress can be measured by Psychological questionnaires, Physiological measures (focused in catecholamines and cortisol), and autonomic measures (blood pressure, vagal tone, salivary alpha-amylase and heart rate).

### Material y métodos:

This study is a bibliographic revision about how human stress response changes because of the age. An experimental design, to measure heart rate, blood pressure and salivary cortisol before and after the stress experience, is proposed. There will be two population groups of 10 volunteers: Millennials (18-32 years old) and Boomers (47-65 years old). A stress situation will be produced using a video in which a fright occurs at a certain moment. Blood pressure and heart rate will be measured with a Blood pressure monitor (Medion–MD42780). Salivary cortisol will be measured with SALIMETRICSTM kit. A statistical analysis of the results will be carried out using Microsoft Excel2010 and PASWStatistics18.

### Resultados y Discusión:

On the one hand, in response to acute psychosocial stressors, older age is related to increased systolic blood pressure and small increases in diastolic blood pressure. On the other hand, in response to physical exercise and psychosocial stressors heart rate is diminished in older age. Age is not always associated with cortisol different reactivity to stressors.

### Conclusiones:

More research is required to explain the variation of certain parameters that change in stress response at different ages. This project will be carried out to improve knowledge in this field.

### Referencias:

Uchino BN, Holt-Lunstad J, Bloor LE, Campo RA. Aging and cardiovascular reactivity to stress: Longitudinal evidence for changes in stress reactivity. *Psychology and Aging*. 2005;20:134–143.  
- Kudielka BM, Schmidt-Reinwald AK, Hellhammer DH, Schurmeyer T, Kirschbaum C. Psychosocial stress and HPA functioning: No evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress*. 2000;3:229–240.  
- Nicolson N, Storms C, Ponds R, Sulon J. Salivary cortisol levels and stress reactivity in human aging. *Journals of Gerontology: Medical Sciences*. 1996;52:68–75.  
Acknowledgements: To César Berzosa for his advices.



---

## Aislamiento de bacterias gram-negativas multiresistentes a antibióticos a partir de productos vegetales frescos

Laura Gozalbo, M. Pilar Falomir y Hortensia Rico  
Departamento de Microbiología y Ecología, Facultad de Farmacia, Universitat de València.

### Introducción:

La presencia de microorganismos en vegetales frescos que generalmente se consumen crudos, puede representar un peligro para la salud del consumidor. Por otra parte, si estas bacterias presentan resistencias a los antibióticos utilizados en clínica, constituirán un riesgo adicional, al poder contribuir a su diseminación en la comunidad. El objetivo de este trabajo ha sido el aislamiento de Enterobacterias a partir de vegetales frescos adquiridos en establecimientos de Valencia y la determinación de resistencias a diferentes antibióticos en las cepas aisladas.

### Material y métodos:

Se utilizaron los procedimientos estándar para el recuento, aislamiento, identificación y susceptibilidad a antibióticos para bacterias de interés clínico.

### Resultados y Discusión:

A partir de 132 muestras (tomate, lechuga, canónigos, etc.), se obtuvieron un total de 106 aislados. La mayoría correspondían a especies de los géneros *Enterobacter* (57 aislados) y *Klebsiella* (24), y con menor frecuencia a otros grupos de enterobacterias: *Pantoea* (5), *Escherichia* (4), *Serratia* (3), *Kluyvera* (4), *Citrobacter* (2), *Hafnia* (2), así como a microorganismos no fermentadores: *Flavimonas* (3), *Stenotrophomonas* (1) y *Acinetobacter* (1). Cuando se determinaron las resistencias frente a once quimioterápicos recomendados en clínica, se observó que solo 8 aislados eran sensibles a todos ellos, y que la mayoría presentaban resistencia a amoxicilina/clavulánico (87 aislados) y ampicilina (81); siendo menos frecuentes las resistencias al resto de los antibióticos: nitrofurantoina (14), tetraciclina (7), estreptomina (3), cefotaxima (3), cloramfenicol (2), cotrimoxazol (2), y ceftazidima (1). La mayoría de cepas mostraron multiresistencias: 56 cepas a dos antibióticos; 10 cepas a tres, 6 aislados a 4, y por último dos cepas resistentes a cinco de los quimioterápicos ensayados, sin embargo no se detectaron resistencias a gentamicina y ciprofloxacino.

### Conclusiones:

Los resultados muestran que la presencia de bacterias multiresistentes en vegetales frescos puede considerarse como un problema adicional de seguridad alimentaria, ya que podrían contribuir a la diseminación de las mismas en la microbiota comensal y/o patogénica del consumidor, mediante mecanismos de transferencia horizontal de genes.

### Referencias:

Brandl, M.T. Fitness of human enteric pathogens on plants and implications for food safety. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2006;44: 367-392.

Martínez, L. and Calvo, J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2010;28(Supl. 2): 25-31.

Aminov, R. Horizontal gene exchange in environmental microbiota. *Front. Microbiol.* 2011;2: 1-18.

Baquero, F. Metagenomic epidemiology: a public health need for the control of antimicrobial resistances. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (Supl.4): 67-73.

---

## Colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en estudiantes de la Universidad de Valencia: frecuencia de resistencias a meticilina

Daniel Gozalbo-Falomir, María Pilar Falomir y Hortensia Rico  
Departamento de Microbiología y Ecología, Facultad de Farmacia, Universitat de València

### Introducción:

*Staphylococcus aureus* es uno de los principales agentes etiológicos causantes de infecciones nosocomiales. La creciente aparición de cepas resistentes a meticilina (SARM) representa un importante problema clínico, por lo que su vigilancia y control es una prioridad para los centros hospitalarios. Además, un 20-30% de individuos sanos son portadores de *S. aureus* como comensal, constituyéndose en reservorios para su diseminación. En los últimos años las infecciones por SARM han aumentado también en la comunidad, pero poco se sabe del mecanismo de transmisión entre la población sana. Por ello, es de interés conocer la frecuencia de aislamiento de estas cepas en individuos sanos, fuera del ámbito hospitalario.

### Material y métodos:

Se utilizaron los procedimientos estándar para el recuento, aislamiento e identificación de bacterias de interés clínico. La susceptibilidad a meticilina se determinó mediante difusión en agar, empleando discos de oxacilina.

### Resultados y Discusión:

En este trabajo se ha determinado la presencia de *S. aureus* en la cavidad nasal de jóvenes adultos sanos, y su resistencia a meticilina. Se tomaron muestras de 203 voluntarios, estudiantes de la Facultad de Farmacia, sin factores de riesgo, ni tratamientos antibióticos recientes. *S. aureus*, se aisló de la cavidad nasal en 45 voluntarios (22%), siendo mayor la frecuencia entre alumnos (12 portadores de 38) que entre alumnas (33 portadoras de 165), pero ninguna de las cepas mostró resistencia a meticilina. Los resultados indican que las cepas de *S. aureus* comensales de la población en estudio no son resistentes a meticilina, probablemente debido a la ausencia de presión selectiva para seleccionar la resistencia y/o a la falta en dicha población del elemento genético móvil *SCCmec*, responsable de la resistencia.

### Conclusiones:

Los resultados sugieren que los mecanismos genéticos que pueden convertir cepas comensales de *S.aureus* en SARM se encuentran todavía bastante limitados fuera del ámbito hospitalario.

### Referencias:

Otto, M. MRSA virulence and spread. *Cellular Microbiology* 2012; 14: 1513-1521.

DeLeo, F.R. and Chambers, H.F. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *Journal of Clinical Investigation* 2009; 119: 2464-2474.

Otto, M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annual Reviews of Microbiology* 2010; 64: 143-162.

---

## Enterobacterias y estafilococos en productos vegetales de cuarta gama

Cristina García-Rivas, Pilar Falomir y Hortensia Rico  
Departamento de Microbiología y Ecología, Facultad de Farmacia, Universitat de València

### Introducción:

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la presencia de enterobacterias y estafilococos en muestras de rúcula y canónigos (4ª gama), comercializados en establecimientos de la ciudad de Valencia, para constatar su calidad microbiológica, ya que no necesitan tratamiento previo a su consumo. Por otra parte, también se ha determinado su grado de resistencia a diferentes antibióticos.

### Material y métodos:

Se utilizaron los procedimientos estándar para el recuento, aislamiento, identificación y susceptibilidad a antibióticos para bacterias de interés clínico.

### Resultados y Discusión:

De las muestras analizadas (10 de cada vegetal) se obtuvieron un total de 25 aislados, de los que 6 correspondían a bacterias gram-positivas y 19 a bacterias gram-negativas. Dentro del primer grupo se identificaron las siguientes especies: *Staphylococcus haemolyticus* (1), *Staphylococcus sciuri* (2), *Staphylococcus xylosus* (1), *Staphylococcus vitulinus* (1) y *Staphylococcus capitis* (1). Entre las bacterias gram-negativas se aislaron microorganismos no fermentadores como: *Pseudomonas putida* (1), *Flavimonas oryzihabitans* (1) y *Kluyvera ascorbata* (1), si bien la mayoría de los aislados correspondió a miembros de la familia *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter cloacae* (7), *Enterobacter sakazakii* (2), *Serratia plymuthica* (1) y *Citrobacter freundii* (1). No se aislaron patógenos relevantes, aunque muchas de las especies han sido descritas patógenos oportunistas.

En las cepas aisladas se determinó la resistencia frente a antibióticos empleados en clínica (10 antibióticos en el caso de gram-positivos y 11 en gram-negativos). Sólo tres cepas fueron sensibles a todos los antibióticos, mientras que un 44% presentaron resistencias a 1 antibiótico (11/25), un 28% eran resistentes a 2 antibióticos (7/25), y un 16% eran resistentes a 3 antibióticos (4/25).

### Conclusiones:

Los resultados indican que se debe ejercer un estricto control sobre la calidad microbiológica de estos productos "listos para el consumo", ya que su carga microbiana puede suponer un doble riesgo potencial para la salud, ya que (1) contienen microorganismos patógenos oportunistas, que pueden afectar a personas inmunodeprimidas, y (2) pueden transmitir resistencias a antibióticos a la microbiota del consumidor.

### Referencias:

- Martínez, L. & Calvo, J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2010; 28(Suppl. 2): 25-31.
- Aminov, R. Horizontal gene exchange in environmental microbiota. *Front. Microbiol.* 2011; 2: 1-18.
- Baquero, F. Metagenomic epidemiology: a public health need for the control of antimicrobial resistances. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (suppl.4): 67-73.

---

## Análisis microbiológico de fuentes de agua potable de la ciudad de Valencia

Carlos Sebastián<sup>1</sup> Jr., M<sup>a</sup> Pilar Falomir<sup>1</sup>, Fermín Quero<sup>2</sup> y Hortensia Rico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Ecología, Facultad de Farmacia, Universitat de València

<sup>2</sup>Servicio de Sanidad, Sección Higiene de los Alimentos, Ayuntamiento de Valencia

### Introducción:

En este trabajo se ha estudiado la presencia de bacterias en muestras de agua potable, recogidas de fuentes públicas de la ciudad de Valencia. La toma de muestras se realizó en las mismas condiciones empleadas habitualmente por los consumidores (sin desinfectar el conducto dispensador), con el objeto de determinar la presencia de especies potencialmente peligrosas, ya que los resultados podrían reflejar mejor la calidad microbiológica del agua ingerida.

### Material y métodos:

Se utilizaron los procedimientos estándar para el recuento, aislamiento, identificación y susceptibilidad a antibióticos para bacterias de interés clínico.

### Resultados y Discusión:

Se aislaron colonias en el 60% de las muestras (37 de 59), aunque en número relativamente bajo (20-12.000 ufc/L), excepto en una muestra en que fue superior a 30.000 ufc/L. Se obtuvieron un total de 37 aislados, de los que 22 correspondían a bacterias gram-positivas y 15 a bacterias gram-negativas. Dentro del primer grupo se identificaron las siguientes especies: *Staphylococcus haemolyticus* (2 aislados), *Staphylococcus epidermidis* (3), *Staphylococcus warnerii* (2), *Staphylococcus saprophyticus* (3), *Staphylococcus hominis* Sub *novobiosepticus* (1), *Staphylococcus hominis* Sub *hominis* (1), *Staphylococcus vitulinus* (1), *Staphylococcus capitis* Sub *capitis* (2), *Staphylococcus capitis* Sub *urealitycus* (3), *Micrococcus luteus* (1), *Bacillus megaterium* (2) y *Leifsonia aquatica* (1). Entre las bacterias gram-negativas se aislaron microorganismos no fermentadores como: *Pseudomonas stutzeri* (2), *Empedobacter brevis* (5), *Acinetobacter lwoffii* (2 aislados), *Brevundimonas vesicularis* (2), *Sphingomonas paucimobilis* (1) y *Flavobacterium odoratum* (1), así como miembros de la familia *Enterobacteriaceae*: *Shigella* spp (1) y *Citrobacter freundii* (1). No se aislaron patógenos relevantes, aunque muchas de las especies aisladas pueden actuar como patógenos oportunistas.

### Conclusiones:

La presencia de distintas especies bacterianas en aguas de fuentes públicas conectadas a la red de agua potable parece indicar que dicha contaminación ocurre en el momento de la emisión, a partir de los grifos que la dispensan. Habitualmente, estos conductos no se encuentran en condiciones higiénicas óptimas, y pueden ser foco potencial de contaminación, por lo que deberían controlarse adecuadamente.

### Referencias:

Mena KD & Gerba CP. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. Rev. Environ. Contam. Toxicol 2009; 201: 71-115.

Lautenchlager K, Boon N, Wang Y, Egli T & Hammes F. Overnight stagnation of drinking water in hosefold taps induces microbial growth and changes in community composition. Water Research 2010. 44: 4868-4877

---

## Problemática actual de la tuberculosis en nuestra sociedad

Javier Blat Beltrán, César Bernat Silvestre, Antonio José Guillot García, Francisco de Borja Gosálbez Muñoz, María Irazo Rodenas.  
Departamento de Microbiología y Ecología, Universitat de València

### Introducción:

En la actualidad, la incidencia de la tuberculosis es un asunto de especial relevancia en salud pública. A comienzos del siglo XXI sigue siendo la enfermedad infecciosa más importante en todo el mundo, tanto por su morbilidad y mortalidad, como por el impacto económico que provoca. La tuberculosis está causada por especies del género *Mycobacterium*, siendo las especies que con más frecuencia afectan al hombre las del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y el agente etiológico habitual *M. tuberculosis*. Su mecanismo de transmisión es fundamentalmente aéreo y la localización más frecuente es la pulmonar.

### Material y métodos:

Para la realización de este trabajo hemos realizado una búsqueda bibliográfica, introduciendo las frases "OMS tuberculosis", "Tuberculosis epidemiología" "Tuberculosis e inmigración" y "Tuberculosis VIH".

### Resultados y Discusión:

La aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos (principalmente la Isoniazida y la Rifampicina) representa una amenaza para el control de la tuberculosis. Actualmente, el factor de riesgo más frecuente para la tuberculosis es la coinfección con VIH, ya que la tuberculosis es la infección oportunista más frecuente en este caso.

La inmigración es otro de los principales factores de riesgo que se presenta. La diferencia entre países subdesarrollados y países desarrollados ha fomentado la migración de los habitantes de países pobres hacia los países ricos, aumentando así la incidencia y modificando la epidemiología de la enfermedad, puesto que junto a los individuos que migran se traslada también el bacilo tuberculoso.

### Conclusiones:

Las medidas para controlar éste problema de salud pública han de consistir en hacer frente a la tuberculosis/VIH y a la tuberculosis multirresistente, realizar un control estricto de la inmigración en países desarrollados para diagnosticar posibles casos de tuberculosis y tratarlos adecuadamente, alcanzar el acceso universal a la atención de alta calidad para todos los pacientes con tuberculosis.

### Agradecimientos:

Queremos agradecer a María Irazo la ayuda prestada.

### Referencias:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>

Fernando Chaves Sánchez, Jesus Iñigo Martínez. Tuberculosis e inmigración en España. Revista española de Salud pública. 2007; 81: 585-587.

Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38: 441-451.

Michael Madigan, John Martinko, Jack Parker. Brock Biología de los Microorganismos (12ª edición). Madrid. Pearson educación. 2009. 504-507.

---

## SIDA: la pandemia del siglo XXI

Juan Nácher, Jose Manuel. Michavila Reyes, Lorenzo, Valentín Gómez, Eulogio  
Departamento de Microbiología y Ecología, Facultad de Farmacia, Universitat de València.

### Introducción:

El virus del SIDA (VIH) es un virus RNA perteneciente a la familia *Retroviridae*. que desciende del retrovirus VIScpz del chimpancé. La secuencia evolutiva que se ha inferido sugiere que los antepasados del VIScpz se recombinaron al ser transmitidos inicialmente entre especies de primates, posteriormente a los chimpancés y por último a los seres humanos.

### Material y métodos:

Como fuente de bibliografía se ha utilizado el buscador Google Scholar y Pubmed usando las palabras clave "Epidemiología SIDA", "AIDS epidemiology", "Fármacos SIDA".

### Resultados y Discusión:

El VIH se caracteriza por producir una inmunodeficiencia de los linfocitos CD4+, facilitando así la aparición de neoplasias poco comunes e infecciones oportunistas. Su mecanismo de acción se basa en la unión de las glicoproteínas víricas a los receptores CD4 de los linfocitos T cooperadores; para que esta unión sea eficaz es necesaria la actuación de una serie de coreceptores. La patología del SIDA cursa con cuatro fases características, la aguda, asintomática, sintomática crónica y el SIDA propiamente dicho. Actualmente existen en el mundo unos 40 millones de infectados, produciéndose 15.000 nuevas infecciones diarias, de las que el 90% ocurren en África. El tratamiento para el SIDA consta de una gran batería de fármacos antirretrovirales que actúan en diferentes fases del ciclo biológico del virus. Mientras que en países desarrollados el acceso al tratamiento no supone un problema, en países subdesarrollados no es fácil debido al alto coste que supone.

### Conclusiones:

El desarrollo de vacunas supondría una solución al problema del SIDA, pero la variabilidad genética del VIH unido al elevado coste del tratamiento hace que sea difícil tratar la enfermedad habiéndose convertido en un grave problema social.

### Referencias:

Willey J. Prescott-Microbiología, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España S.A. 2008. 429-454.

Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Brock Biología de los microorganismos. Madrid: Pearson educación, 2003; 232-233, 258-259.

López-Aldeguer J. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(1):32-53.

Del-Río-Chiriboga C. Tratamientos para el SIDA y padecimientos asociados: costo y efectividad. *Gac Med Mex* 1996; 132 Supp1 1:77-82.

Perez-Saleme LM. Epidemiology of HIV infection: Twenty-years of experience. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):134-142.

Bermúdez MP, Teva-Álvarez I. Situación actual del SIDA en España: análisis de las diferencias entre comunidades autónomas. *Int J Clin Health Psychol*, Vol. 4, Nº 3

Bermúdez MP, Teva-Álvarez I. Situación actual del VIH/SIDA en Europa: análisis de las diferencias entre países. *RIPCS/IJCHP*, Vol. 3, Nº 1

---

## Bacterial biofilms

Bal-Colemont I, Jacobs S, Leemans L, Matthé E, Opdekamp L, Peeters M, Saeys P, Van der Velden I  
Tutors: Prof. Dr. Cos P., Drs. Kerstens M.  
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

One of the interdepartmental research groups of the University of Antwerp is the Laboratory for Microbiology, Parasitology and Hygiene (LMPH) which consists of 26 full-time employees and is involved in fundamental and applied research in infectious diseases, including bacterial biofilms. The specific goals of the biofilm research are gaining insight into the physiology of mono- and polymicrobial biofilms isolated from catheters from ICU patients and implementing in vitro and in vivo laboratory biofilm models that simulate circumstances in real life.

Biofilms are microbial-derived sessile communities, characterized by cells that are irreversibly attached to a surface and are embedded in a matrix of self-produced extracellular polymeric substances. More than 80% of microbial infections are related to biofilms.<sup>1</sup> Especially ICU patients are vulnerable to develop biofilm-related complications due to the presence of catheters such as pulmonary, bloodstream and urinary infections.

Validated quantitative models are needed for research on biofilms to focus on matrix and bacterial mass. LMPH was a pioneer in the development of a new coloring method.<sup>2</sup> This DMMB-resazurin microtiter plate model is a valuable tool for high capacity screening and development of biocides, destroying both biofilm matrix and bacteria.<sup>3</sup> After identification and classification, it is possible to make an overview of the effects of antibiotics and disinfectants on different biofilms. The developed model was applied to clinical strains isolated from ICU patients.

In vivo catheters, which were inserted in rats, were examined to study the dynamics of biofilm formation, the effect of antimicrobial drugs and the ability of antimicrobial agents to eliminate biofilms. With the aid of bioluminescent reporter genes incorporated in the microorganisms, the circulated bacteria can be monitored. In the future, this method would make it possible to predict the outcome of infections which can be used for diagnostic purposes.

### References:

1Cos P, Toté K, Horemans T, Maes L. Biofilms: An Extra Hurdle for Effective Antimicrobial Therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16: 2279-2295.

2Toté K, Vanden Berghe D, Maes L, Cos P. A new colorimetric microtitre model for the detection of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008; 46: 249-254.

3Toté K, Vanden Berghe D, Deschacht M, de Wit K, Maes L, Cos P. Inhibitory efficacy of various antibiotics on matrix and viable mass of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 33: 525-531.



---

## Estudio comparativo de la respuesta inmunitaria generada frente a *Echinostoma caproni* en ratones CD1 y BALB/C

Alba Cortés Carbonell y Violeta Rausell Flores

Tutor: Rafael Toledo Navarro

Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### Introducción:

En el estudio de las relaciones parásito-hospedador, la respuesta inmunitaria desarrollada por el hospedador resulta fundamental para determinar la evolución de la infección. Estudios previos han demostrado el desarrollo de una respuesta inflamatoria local en ratones CD1 infectados con *E. caproni*, que coincide con el establecimiento de infecciones crónicas (Trelis *et al.*, 2011). En este trabajo se pretende comparar la respuesta generada frente a este trematodo en dos cepas de ratón, CD1 y BALB/C, con la finalidad de estudiar su influencia sobre el curso de la infección.

### Material y Métodos:

En este estudio se evaluó la influencia de la infección sobre el crecimiento de los ratones de ambas cepas. La respuesta sistémica de anticuerpos generada frente a *E. caproni* se estudió mediante ELISA indirecto. Los perfiles de expresión de citoquinas en distintos tejidos inmunoactivos y las variaciones en la expresión de mucinas a nivel del intestino delgado fueron analizados por RT-PCR a tiempo real. Además, se realizaron recuentos de varias poblaciones celulares en cortes histológicos de intestino delgado.

### Resultados y Discusión:

Los resultados muestran una exacerbación de la patología intestinal en ratones BALB/C infectados con *E. caproni*, observándose además un retraso en el crecimiento normal de los mismos. De entre los parámetros analizados, las diferencias más importantes se observaron en la expresión de MUC13 y en los perfiles de citoquinas. En ratones BALB/C destaca el descenso en la expresión de la mayoría de las citoquinas analizadas, mientras que en ratones CD1 se detectaron fuertes incrementos en la expresión de IFN- $\gamma$  en distintos tejidos, lo que sugiere el desarrollo de una respuesta de tipo Th1.

### Conclusión:

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la evolución de las infecciones parasitarias no sólo depende de la especie hospedadora, sino que las variaciones genéticas entre diferentes cepas de la misma especie condicionan la respuesta generada frente al parásito y, en consecuencia, el curso de la infección.

### Agradecimientos:

Financiado por el proyecto PROMETEO/2009/081 de la Conselleria d'Educació, Generalitat Valenciana. Contrato predoctoral Atracció de Talent UV (primer autor, A.C.)

### Referencias:

Trelis M, Sotillo J, Monteagudo C, Fried B, Marcilla A, Esteban JG & Toledo R. *Echinostoma caproni* (Trematoda): differential in vivo cytokine responses in high and low compatible hosts. *Experimental Parasitology* 2011; 127: 387-397

---

## Estudio de los cambios en la glicosilación de la mucosa intestinal de rata inducidos por la infección con *Echinostoma caproni*

Anabel Bolado Ortiz y Alba Cortés Carbonell  
María Trelis Villanueva y Rafael Toledo Navarro  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### Introducción:

La mucosa intestinal forma parte de la interfaz de contacto entre parásito y hospedador, por lo que los cambios sucedidos a este nivel pueden condicionar la evolución de infecciones por helmintos intestinales (Fujino & Fried, 1996, Hasnain *et al.*, 2011). En este trabajo se pretende observar cambios en la glicosilación de la mucosa intestinal de rata inducidos por la infección con *Echinostoma caproni*, los cuales podrían afectar al establecimiento del parásito, facilitando que sea expulsado del intestino de este hospedador.

### Material y Métodos:

Los cambios en la glicosilación se analizaron mediante histoquímica con lectinas, empleándose secciones fijadas de intestino delgado de ratas control y ratas infectadas con *E. caproni*. Se utilizaron diferentes lectinas (UEA-I, WGA, DBA, SNA y PNA) que reconocen residuos azucarados distintos. Para cada una de ellas se evaluaron las diferencias en el marcaje de las siguientes estructuras: células mucosecretoras, moco soluble y glicocálix de las vellosidades intestinales, mediante microscopía confocal.

### Resultados y Discusión:

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la infección con *E. caproni* induce cambios en la glicosilación de la mucosa del intestino delgado de la rata. No se observaron diferencias entre animales control e infectados cuando se emplearon las lectinas UEA-I y PNA. Sin embargo, se obtuvieron patrones de marcaje diferentes con WGA, DBA y SNA. Con WGA sólo se detectó marcaje específico en los animales infectados. Cuando se empleó DBA, las diferencias fueron menos evidentes, observándose un marcaje más intenso en los animales infectados. Para SNA destaca la pérdida de marcaje a las 2 semanas post-infección (s.p.i.), mientras que a las 4 s.p.i. los resultados fueron heterogéneos.

### Conclusiones:

Los helmintos intestinales pueden inducir cambios cualitativos en la glicosilación de la mucosa intestinal que alteren las propiedades de la misma, afectando de ese modo a la interacción del parásito con el hospedador y condicionando el desarrollo de la infección.

### Agradecimientos:

Financiado por el proyecto PROMETEO/2009/081 de la Conselleria d'Educació, Generalitat Valenciana. Contrato predoctoral Atracció de Talent UV (segundo autor, A.C.)

### Referencias:

Fujino T & Fried B. The expulsion of *Echinostoma trivolvis* from C3H mice: differences in glyconjugates in mouse versus hamster small intestinal mucosa during infection. *Journal of Helminthology* 1996; 70: 115-121.

Hasnain S Z, Thorton DJ & Grecis RK. Changes in the mucosal barrier during acute and chronic *Trichuris muris* infection. *Parasite Immunology* 2011; 33: 45-55.

---

## Capilarosis hepática ectópica en un roedor del Parc Natural de la Serra Calderona. ¿Parasitismo errático o migración *post mortem*?

Ángela L. Debenedetti y Sandra Sáez-Durán  
Tutores: Màrius V. Fuentes i Ferrer y M. Teresa Galán-Puchades  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### Introducción:

La capilarosis es una enfermedad parasitaria causada por nematodos de la subfamilia Capillarinae. La capilarosis hepática, cuyo agente causal es la especie *Calodium hepaticum*, es una importante zoonosis que puede resultar mortal en el ser humano. Los roedores son los hospedadores normales de este parásito y el principal foco de infección para el ser humano. En un estudio helmintofaunístico realizado en la Serra Calderona (Comunitat Valenciana) se halló un ratón de campo parasitado por un capilarino en el parénquima hepático. Considerando su localización, se dedujo que podría tratarse de *C. hepaticum*, hallazgo que supondría el primer registro de dicho nematodo en este ecosistema de bosque mediterráneo. Por otro lado, ante la existencia de otros capilarinos parásitos de este roedor en este mismo enclave, se contempló la posibilidad de un parasitismo errático o de una migración *post mortem*.

### Material y métodos:

Se realizó un estudio comparativo entre el nematodo hallado y un espécimen de *C. hepaticum* conservado, procedente de otro enclave, siguiendo las técnicas parasitológicas habituales de montaje e identificación de helmintos.

### Resultados y discusión:

El análisis morfométrico reveló que tanto el adulto como los huevos se correspondían con la especie *Aonchotheca annulosa*, capilarino intestinal que forma parte de la helmintofauna habitual del ratón de campo en la Serra Calderona. Ya que el ratón fue hallado con evidente inflamación en la región hepática se concluyó que se trataba de un caso de parasitismo errático y no de una migración *post mortem* del parásito.

### Conclusiones:

Ésta es la primera evidencia de que *A. annulosa* es capaz de migrar de forma errática y generar focos ectópicos en otros órganos. El análisis morfométrico de adultos y huevos se afianza como una herramienta imprescindible para realizar una correcta identificación de los capilarinos, extensible al diagnóstico parasitológico en el ser humano.

### Agradecimientos:

Este estudio ha sido posible gracias al proyecto CGL2007-61173/BOS del Ministerio de Ciencia y Tecnología, Madrid, España, así como a los permisos prestados por la Conselleria de Medi Ambient de la Generalitat Valenciana, València.

### Referencias:

Feliu C, Renaud F, Catzefflis F, Hugot JP, Durand P, Morand S. A comparative analysis of parasite species richness of Iberian rodents. *Parasitology* 1997; 115: 453-466.

Fuehner HP, Igel P, Auer H. *Capillaria hepatica* in man – An overview of hepatic capillariosis and spurious infections. *Parasitol Res* 2011; 109: 969-979.

Fuentes MV, Sainz-Elipse S, Sáez-Durán S, Galán-Puchades MT. The helminth community of the wood mouse *Apodemus sylvaticus* in a Mediterranean ecosystem in regeneration ten years after a wildfire. *J Helminthol* 2010; 84: 39-48.

---

## Estudio de anisákidos en sardinas (*Sardina pilchardus*) expedidas en supermercados de Valencia

Elena Madrid Máñez

Tutores: Màrius V. Fuentes i Ferrer y M. Teresa Galán-Puchades

Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### Introducción:

La sardina, uno de los pescados más consumidos en España, se compra fresca y no eviscerada, y los hábitos culinarios de preparación conllevan riesgo de infestación por anisákidos en el ámbito doméstico. El objetivo del presente trabajo es identificar la presencia de larvas de anisákidos en sardina y comparar prevalencias según microhábitat de parasitación, estación de captura y procedencia.

### Material y Métodos:

Mediante disección de vísceras y digestión de musculatura se analizaron 201 sardinas (101 mediterráneas y 100 atlánticas) en otoño de 2007 y primavera de 2012. Se realizó un estudio estadístico para valorar que factores influyen en la parasitación.

### Resultados y Discusión:

La prevalencia total de anisákidos fue de 15,9% (13,9% vísceras; 5,0% musculatura), y por especies 2,5% *Anisakis simplex* Tipo I (1,0%; vísceras; 2,0% musculatura) y 13,4% *Hysterothylacium* sp. (12,9% vísceras; 3,0% musculatura). Las prevalencias fueron mayores en vísceras ( $\chi^2=8,399$ ;  $P=0,0038$ ), en Mediterráneo ( $\chi^2=8,186$ ;  $P=0,003$ ) y en primavera (sin diferencias significativas). Considerándose solamente los hospedadores parasitados, no se hallaron diferencias entre los días transcurridos desde la captura hasta el consumo y la presencia de larvas en musculatura. Los resultados muestran un bajo riesgo de anisakidosis humana por consumo de sardina, ya que las prevalencias de *A. simplex* (principal especie causante de anisakidosis) fueron muy bajas tanto en vísceras como en musculatura, y para ambas procedencias y estaciones estudiadas. Sin embargo, la sardina aparece en algunos casos reportados de anisakidosis, probablemente debido al modo de preparación, ya que suele cocinarse a la brasa y, por tanto, el centro de la pieza podría no alcanzar la temperatura necesaria para destruir el parásito (especialmente en ejemplares más grandes).

### Conclusión:

Pese al bajo riesgo detectado, se recomienda el consumo de sardinas de pequeño tamaño, evisceradas rápidamente para evitar la migración a musculatura, y suficientemente cocinadas o congeladas previamente.

### Referencias:

Berland B. Nematodes from some Norwegian marine fishes. *Sarsia* 1961; 2:1-50.

Rello F.J., Adroher F.J., Valero A. *Hysterothylacium aduncum*, the only anisakid parasite of sardines (*Sardina pilchardus*) from the southern and eastern coasts of Spain. *Parasitol Res* 2008; 104:117-121.

Rello-Yubero FJ, Adroher FJ, Valero A. Anisákidos parásitos de peces comerciales. Riesgos asociados a la Salud Pública. *An Real Acad Cienc Vet And Orient* 2004; 17:173-197.

Smith JW, Wootten R. Anisakis and anisakiasis. *Adv in Parasitol* 1978;16:93-163.

---

## Estudio de helmintos parásitos presentes en salmonete de fango (*Mullus barbatus*)

Elena Madrid Máñez y Ángela L. Debenedetti  
Tutores: Màrius V. Fuentes i Ferrer y María Trelis Villanueva  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### Introducción:

El salmonete es un pescado semi-graso de consumo frecuente en España, beneficioso en enfermedades cardiovasculares y obesidad por su contenido en ácidos grasos omega-3 y proteínas de bajo aporte calórico. Sin embargo, la presencia de parásitos causantes de patología en el ser humano en pescado es frecuente y un aspecto negativo a tener en cuenta por el consumidor. El objetivo del presente trabajo es identificar los parásitos presentes en esta especie y su microhábitat, para valorar si causarían patología en humanos, ya que su presencia en partes comestibles del pescado podría llevar a infestación del consumidor.

### Material y Métodos:

Mediante disección de las vísceras y digestión artificial de la musculatura se analizaron 100 salmonetes de fango (*Mullus barbatus*) del Mediterráneo, entre enero y mayo de 2012. Los parásitos hallados fueron conservados en alcohol 70° e identificados posteriormente mediante criterios morfológicos. Trematodos y acantocéfalos fueron teñidos, deshidratados, clarificados y posteriormente montados en bálsamo de Canadá; los nematodos fueron clarificados con lactofenol.

### Resultados y Discusión:

El 50,0% de los salmonetes se hallaron parasitados, principalmente en vísceras. Los trematodos fueron identificados como *Opecoelides furcatus* (19,0%), *Proctoeces maculatus* (1,0%) y *Aponorus laguncula* (1,0%), los acantocéfalos como *Echinorhynchus gadi* (3,0%), y aparecieron únicamente en vísceras. También fueron identificadas dos especies de nematodos anisákidos: *Anisakis simplex* tipo I (2,0% en vísceras) e *Hysterothylacium* sp. (34,0% en vísceras; 10,0% en musculatura). De las seis especies identificadas como parásitas del salmonete, solamente la larva de *A. simplex* es potencialmente capaz de causar patología en el ser humano, si bien no ha sido hallada en la musculatura, y las larvas de la otra especie de anisákido identificada quedaron inviables tras la digestión artificial.

### Conclusión:

Los resultados muestran que prácticamente no existe riesgo de parasitación humana por consumo de salmonete.

### Referencias:

- Bayoumy EM, El-Monem SA, El-Wahed Ammar KA. Ultrastructural study of some helminth parasites infecting the goatfish, *Mullus surmuletus* (Osteichthyes: Mullidae) from Syrt Coast, Libya. *Life Sci J* 2008; 5: 17-24.
- Brahim Tazi NA, Meddour A, Bayssade-Dufour C, Boutiba Z. Investigation sur les parasites Digena de *Mullus Surmuletus* Linné, 1758 dans le littoral algérien. *Eur J Sci Res* 2009; 25: 448-462.
- Klimpel S, Kleinertz S, Palm HW. Distribution of parasites from red mullets (*Mullus surmuletus* L., Mullidae) in the North Sea and Mediterranean Sea. *Bull Fish Biol* 2008; 10: 1-14.
- Martinez-Vicaria A, Martin-Sanchez J, Illescas P, Lara AM, Jimenez-Albarran M, Valero A. The occurrence of two opecoeliid digeneans in *Mullus barbatus* and *M. surmuletus* from the Spanish South-Eastern Mediterranean. *J Helminthol* 2000; 74: 161-164.
- Rello-Yubero FJ, Adroher FJ, Valero A. Anisákidos parásitos de peces comerciales. Riesgos asociados a la Salud Pública. *An Real Acad Cienc Vet And Orient* 2004; 17: 173-197.

---

# Producción y caracterización de Major Antigen, una proteína recombinante de larvas L3i de *Strongyloides stercoralis*: posibles aplicaciones en el diagnóstico de la estrongiloidosis humana

Gisela Castany Pla y Alicia Galiano Hernández  
Tutora: María Trelis Villanueva y Antonio Marcilla Díaz  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

## Introducción:

La estrongiloidosis es una enfermedad causada por el nematodo *Strongyloides stercoralis*. Esta parasitosis es endémica en países tropicales, pero existe la posibilidad de microfocos en zonas templadas como la comarca de la Safor (Valencia). El problema más grave estriba en la posibilidad de que la forma crónica, asintomática, pase a forma grave potencialmente mortal: síndrome de hiperinfección y estrongiloidosis diseminada. El objeto de este trabajo ha sido producir de forma recombinante a Major antigen, proteína cuyo mRNA es muy abundante en larvas L3i.

## Material y Métodos:

Mediante el cultivo en placas de agar de muestras fecales de pacientes infectados residentes en La Safor, se obtuvieron larvas L3i, y de ellas el RNA total, y posteriormente el cDNA. Empleando el transcriptoma de *S. stercoralis*, se diseñaron cebadores para la amplificación por PCR. Se ligó el inserto obtenido en el vector de expresión pQE-31 (QIAGEN), y se transformó en *E. coli* M-15 y fue inducido con IPTG. La proteína se purificó mediante columnas de Niquel y se identificó por "Western Blot" con anticuerpos anti-histidina.

## Resultados y Discusión:

El producto de la PCR resultó ser un fragmento de 708 pb, que se clonó en el plásmido de expresión. Tras ser inducido y purificado se visualizó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con un peso aproximado de 30 KDa. Se confirmó la identidad de la proteína producida por "Western Blot" con anticuerpos anti-histidina.

## Conclusiones:

El haber clonado y expresado con éxito un fragmento de Major antigen, nos da las herramientas para continuar con la evaluación de la inmunogenicidad frente a sueros de pacientes parasitados, y así valorar si podría constituir en el futuro una nueva diana para el diagnóstico rápido y eficaz de la estrongiloidosis.

## Agradecimientos:

PS09/02355 del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y FEDER; PROMETEO/2009/081 de la Conselleria d'Educació, Generalitat Valenciana; UV-AE-10-23739 y UV-INV-AE11-40915 de la Universitat de València.

## Referencias:

Igual R, Domínguez V. Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia). *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2007;25 Supl 3:38-44.

Pérez-García A. Contribución al conocimiento proteómico de larvas L3e de *Strongyloides stercoralis* de la comarca de La Safor (Valencia). Tesis doctoral 2010; 177p.

Marcilla A, Sotillo J, Pérez-García A, Igual-Adell R, Valero ML, Sánchez-Pino MM, Bernal D, Muñoz-Antolí C, Trelis M, Toledo R, Esteban JG. Proteomic analysis of *Strongyloides stercoralis* L3 larvae. *Parasitology* 2010; 137: 1577–1583.

---

## Consumo de jamón serrano y riesgo de adquisición de toxoplasmosis durante el embarazo

Isabel Montolio, Belén Poveda y Neus Sanmartín  
Tutor: Màrius V. Fuentes i Ferrer

Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### Introducción:

La Toxoplasmosis, causada por el protozoo parásito *Toxoplasma gondii*, es una de las enfermedades de transmisión alimentaria responsable de un mayor número de muertes anuales, solamente superada por la salmonelosis, y que cobra especial relevancia en mujeres embarazadas. Su transmisión se produce por el consumo de agua, frutas y vegetales contaminados, y de productos cárnicos, fundamentalmente porcino y sus derivados, como el jamón serrano. Con el objetivo de conocer la situación actual de la enfermedad en general, y su relación con el embarazo y el consumo de jamón en particular, se ha realizado una revisión bibliográfica al respecto.

### Material y Métodos:

Toxoplasma, mujeres embarazadas y jamón –también en inglés, han sido las palabras clave de consulta en las bases de datos científicas, Scielo, Redalyc, Dialnet y PubMed.

### Resultados y discusión:

Los artículos científicos seleccionados, fundamentalmente los publicados en revistas indexadas, han permitido obtener información científica relevante sobre la relación entre el consumo de jamón curado y la transmisión alimentaria de la enfermedad, además de revelar que la prevalencia de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas ha disminuido en España durante los últimos años como consecuencia de los cambios nutricionales y del estilo de vida, así como de las medidas profilácticas derivadas de los estudios epidemiológicos.

### Conclusiones:

Puede afirmarse que el riesgo de toxoplasmosis en embarazadas por consumo de jamón serrano es prácticamente inexistente siempre que la curación se lleve a cabo durante un período de al menos 14 meses y con una mínima concentración de nitritos y sal.

### Referencias:

Bayarri S, Garcia ML, Lazaro R, Perez-Arquillué C, Barberan M et.al. Determination of the viability of *Toxoplasma gondii* in cured ham using bioassay: influence of technological processing and food safety implications. J Food Prot 2010; 73: 2239-2243.

Bayarri S, Garcia MJ, Lazaro R, Perez-Arquillué C, Herrera A. *Toxoplasma gondii* in commercially available pork meat and cured ham: a contribution to risk assesment for consumers. J Food Prot 2012; 76: 597-600.

Bartolomé J, Martínez M, Moreno L, Lorente S, Crespo MD. Prevalencia e incidencia de la infección por *toxoplasma gondii* en mujeres en edad fértil en Albacete (2001-2007). Disponible en://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S113557272008000300009&lng=es&nrm=iso Acceso: 2 dic 2012.

Muñoz Batet C, Guardiola Llobet C, Juncosa Morros T, Viñas Domenech L, Sierra Soler M, Sanfeliu Sala I, et al. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico en 16.362 gestantes de Barcelona. Med Clin (Barc) 2004; 123: 12-6.

Thaller R, Tammaro F, Pentimalli H. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in central Italy. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212163>. Acceso: 27 nov 2012.

---

## Casuística de triquinosis en España desde 1994 hasta 2006

Lucia María Mateo Arenas

Tutora: M. Dolores Bargues Castelló

Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

### Introducción:

La triquinosis es una enfermedad causada por la ingestión de carne parasitada con larvas de *Trichinella* spp., que afecta a millones de personas en todo el mundo. En España la mayoría de la triquinosis humana es causada por *Trichinella spiralis* y por *T. britovi*. La epidemiología se relaciona con las interacciones humanos-animales (sobre todo cerdos) y con malos hábitos de crianza y prácticas de los cazadores.

### Material y Métodos:

Este trabajo es una revisión bibliográfica, basada en fuentes de información primarias, secundarias y electrónicas. Los datos son de artículos y libros científicos publicados.

### Resultados y Discusión:

En España existen casos humanos por ingestión de carne y productos derivados de cerdos domésticos y jabalís salvajes. La casuística desde 1994 hasta 2006 indica que la triquinosis es estacional (noviembre-mayo), coincidiendo con la matanza doméstica del cerdo y la caza del jabalí. La media anual son 2 brotes/año y el alimento implicado fue jabalí (80%) y cerdo (17%) siendo los agentes causales *T. spiralis* (44%) y *T. britovi* (28%).

Para prevenir la triquinosis se necesita educación a la población y programas de Salud Pública y control veterinario adecuados para las carnes y productos derivados para el consumo.

### Conclusiones:

Los brotes de triquinosis en España son causados por la ingesta de carne y productos derivados de jabalí y cerdo sin control veterinario. Para poder erradicarlos, son necesarios programas de salud pública y educación a la población, para que exijan controles veterinarios de la carne de consumo y tomen medidas de prevención como la cocción y congelación.

### Referencias:

Bruschi F, Murrell K. New aspects of human trichinellosis: The impact of new *Trichinella* species. Postgraduate Medical Journal. 2002; 78: 15-22.

Gamble H, Bessonoy A, Cuperlovic K, Gajadhar A, Van Knapen F, Noeckler K. International commission on trichinellosis: Recommendations on methods for the control of *Trichinella* in domestic and wild animals intended for human consumption. Veterinary Parasitology. 2000; 93: 393-408.

Martin A, Martínez E, Varela M, Sánchez L, Ordóñez P, Torres A. Vigilancia epidemiológica de brotes de triquinosis en España. Temporadas 1994/1995 a 2005/2006. Boletín Epidemiológico Semanal. 2012; 15: 37-40.

---

## **Estudio preliminar de los parásitos intestinales en Pedro Brad (Provincia de Santo Domingo, Republica Dominicana) en niños menores de 15 años**

Raquel Vieira Peixoto, Blaine de Jesús Báez Estévez y Rodrigo Stheeck Muñoz López  
Tutora: María Adela Valero  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

### **Introducción:**

Las parasitosis intestinales representan un segmento considerable de la carga de las enfermedades infecciosas en el mundo. En la actualidad se estima que alrededor de 200 millones de personas están afectadas por algún tipo de parásito intestinal en el continente americano (Becerril, 2005; Bonilla & Medrano, 2004).

### **Material y Métodos:**

El área de estudio está ubicada en la parte Oeste de la provincia de Santo Domingo. Esta provincia se caracteriza porque su población mayoritariamente no dispone de los servicios básicos de salud y educación. En este estudio se incluyó población menor de 15 años del municipio Pedro Brad. Para la obtención de muestras se realizó visitas domiciliarias a los hogares, entregándose a cada madre, padre o tutor un frasco con formalina al 10% para la recolección de muestras de materia fecal. Se ha examinado un total de 111 muestras. Las muestras fueron transportadas al departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santo Domingo, en donde fueron procesadas por la técnica de concentración de Ritchie.

### **Resultados y Discusión:**

El total de muestras negativas fue de 33 muestras (29.73%), mientras que total de muestras positivas fue de 78 (70.27%), incluyendo 29 individuos (37.18%) con una especie parasitaria y 49 individuos (62.82%) con dos o más especies parasitarias. La especie más frecuentemente detectada fue *Blastocystis hominis* (57.69%, en relación al total de muestras positivas). Los helmintos *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* le siguen en orden de frecuencia (52.56% y 32.05% respectivamente). Los protozoarios *Giardia duodenalis* y *Entamoeba coli* se determinaron en igual cantidad (17.95%). Los parásitos menos frecuentes fueron los *Enterobius vermicularis* (1.28%) e *Hymenolepis nana* 4 (5.13%).

### **Conclusiones:**

Las parasitosis intestinales son un problema de salud pública en la población infantil de Pedro Brad, siendo necesarias futuras investigaciones con técnicas de diagnóstico más apropiadas para delimitar el espectro copro-parasitológico de la zona.

### **Referencias:**

Becerril M A . Parasitología médica: Editorial Mc Graw Hill, 2005; pag.177-179.  
BONILLA A., MEDRANO B. Síndrome Disentéricas por el tricocéfalos. Rev. bol. ped 2004; 3: 43.

---

## Morfología del dimorfismo sexual a nivel de patas del vector *Anopheles atroparvus* (Culicidae) en el Delta del Ebro, España

Rosmary Flores y José M. Latorre  
Santiago Mas-Coma y M. Dolores BARGUES Castelló  
Departament de Biologia Cel·lular i Parasitologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

### Introducción:

La Malaria es una enfermedad parasitaria transmitida por mosquitos del género *Anopheles* y que es endémica en muchos países. En España, y más concretamente en el Delta del Ebro, una zona históricamente endémica, hemos detectado la presencia de una sola especie de vector importante: *Anopheles atroparvus*. Los estudios entomológicos y climatológicos que hemos realizado sugieren un riesgo de reaparición de la Malaria en esa zona, si bien las actuales infraestructuras sanitarias hacen muy improbable la transmisión de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue buscar posibles caracteres morfológicos a nivel de las patas que mostrarán diferencias entre hembras y machos, para añadirlas a otras diferencias ya conocidas.

### Material y Métodos:

Los ejemplares de *A. atroparvus* analizados ( $n=60$ ) proceden de una granja en el Delta del Ebro-España, capturados durante julio-agosto del 2005. Se midieron en microscopio todos los artejos de las patas anteriores, medias y posteriores de 30 machos y 30 hembras fijadas y montadas.

### Resultados y Discusión:

Encontramos 6 diferencias significativas en los artejos de la pata anterior, 6 en la pata media, y 4 en la pata posterior en todos los parámetros analizados. Así mismo se observó que la proporción y el tamaño de las patas de las hembras son mayores al de los machos.

### Conclusiones:

Los caracteres de dimorfismo sexual estudiados en *A. atroparvus*, nos permitieron diferenciar entre machos y hembras. En general, las patas y sus segmentos en las hembras tienden a ser de mayor tamaño que en los machos, características morfológicas que nos posibilitan el sexaje.

### Agradecimientos:

Estudio financiado por los Proyectos GOCE-2003-010284 (EDEN, EC, Brussels), Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales RICET (RD12/0018/0013 del Programa RETICS), FIS, Ministerio de Sanidad, Madrid, y PROMETEO/2012/042 del Programa de Ayudas para Grupos de Investigación de Excelencia, Generalitat Valenciana, Valencia.

### Referencias:

Agramunt H. V., Latorre J. M., Flores R., Mas-Coma S. y BARGUES M. D. Cambios climático y global en la introducción y expansión de mosquitos vectores de enfermedades infecciosas en Europa. *Colegio Oficial de Farmacèutics de Castelló* 2012; 4: 20-23.

Flores R. Estudio morfométrico de *Anopheles atroparvus*, transmisor de la malaria en el Delta del Ebro, España. Tesis de Maestría, Master Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales. Facultat de Farmacia, Universitat de Valencia 2006.

---

## **Epidemiología de los casos de malaria presentados en el hospital Universitario General de Valencia, período 2006-2011**

Rodrigo Stheek Muñoz López. Dra. María Manuela Morales Suárez-Varela y Dr. Enrique Ortega Gonzalez  
Departamento Medicina Preventiva y Salud Pública.. Facultat de Farmàcia - Universitat de València.  
Hospital Universitario General de Valencia.

### **Introducción:**

La malaria se mantiene en 2012 como uno de los grandes problemas de salud pública a nivel global. Endémico en 106 países del mundo, ocupa países de África, Asia, Oceanía, Oriente Medio, América Latina y algunas islas del Caribe.

### **Material y métodos:**

El objetivo del presente estudio es intentar describir las características epidemiológicas, clínicas de los pacientes diagnosticados de malaria en los últimos 5 años (2006 a 2011) en el Hospital Universitario General de Valencia, para lo cual, se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes de dicho período.

### **Resultados y Discusión:**

Los datos se organizaron en tres fases: 1) ingreso 2) 48-72 horas 3) 4 semanas. Del total 63 pacientes eran de origen extranjero y 14 casos españoles. La microscopía al ingreso fue positiva en 70 casos (90.90%) y 7 casos negativos para malaria, y 1 caso asintomático que se diagnosticó con PCR. La especie más frecuentemente fue *P. falciparum* (77.92%). El origen y visita de los pacientes fue Guinea Ecuatorial. La agrupación de casos se produjo entre agosto y enero. La clínica más frecuente fue fiebre, escalofríos y cefalea. El 33,76% presentaron anemia, el 77,62% trombocitopenia y el 9.09% infección por VIH. El 63.63% de los casos fueron personas inmigrantes y el 10.40% turistas. Tan solo el 5,20% realizaron una profilaxis adecuada. El 68,83% de los casos tenían un índice de parasitación <5%, mientras que el 3,90% de los casos presentaron un índice >5%, con este índice de parasitación con respecto al rango podemos considerar una malaria grave. El tratamiento en la mayoría de los episodios fue con Quinina/Doxiciclina.

### **Conclusiones:**

La mayoría de los pacientes que viajaron a zonas endémicas de malaria, no realizaron una quimioprofilaxis correcta, especialmente los grupos clasificados como inmigrantes y turistas. Se debe mejorar el acceso a la información preventiva y a la quimioprofilaxis para todos los viajeros, especialmente para los inmigrantes que vuelven de visita a sus países de origen y turistas que visitan estos países exóticos.

**Agradecimientos:** Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Valencia.

### **Referencias:**

World Health Organization, 2010-The World Malaria Report 2010.WHO Report (Ginebra). 238 pp

Ramírez-Olivencia (G.), Herrero (M.D.), Subirats (M.), de Juanes (J.R.), Peña (J.M.) & Puente (S.), 2012a.- Paludismo importado en adultos. Perfil clínico, epidemiológico. Revista Clínica Española, 212: 1-9.

Rojo-Marcos (G), Cuadros-González (J.), Gete-García (L.), Prieto-Ríos (B.) & Arcos-Pereda (P.), 2007.- Paludismo importado en un hospital general de Madrid. Revista Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica, 25: 168-71.

Cuadros González (J.), 2012.- Malaria importada en España. Revista Clínica Española, 212: 24-25.



---

## Improvement of oxidative stability of unsaturated fatty acids

Claudia Chiesi,<sup>1</sup>Lina Cossignani,<sup>1</sup>Francesca Blasi and <sup>2</sup>Morena Nocchetti.

<sup>1</sup>Department of Agricultural Economics and Food Sciences, Food Chemistry Section, University of Perugia, Via San Costanzo, 06126 Perugia, Italy;

<sup>2</sup>CEMIN "Centro di Eccellenza Materiali Innovativi Nanostrutturati"

Department of Chemistry, University of Perugia, Via Elce di Sotto 8, 06123 Perugia, Italy.

### Introduction:

Many studies showed beneficial effects obtained by the intake of fatty acids such as oleic acid, OA, (Allman-Farinelli et al., 2005), linoleic, LA, and  $\alpha$ -linolenic, ALA, acids (Russo, 2008). They are attractive for the incorporation into functional foods, but it is important to protect them from lipid peroxidation (Kamal-Eldin and Yanishlieva, 2002).

The aim of this study is the intercalation of these fatty acids in inorganic matrices, known as hydrotalcites-like compounds, to verify the eventual protective effect.

### Material and methods:

A mix of OA, LA and ALA was intercalated; free (FFA) and intercalated (IFA) fatty acids, have been heated at 40 °C in a dark place and then analyzed weekly for 42 days to evaluate their oxidative status. The primary oxidation products were determined by ferrous oxidation-xylene orange spectrophotometric assay, while the volatile compounds were analyzed by solid phase micro-extraction, coupled with high-resolution gas chromatography (HRGC)-mass spectrometry. Fatty acid analysis was carried out by HRGC coupled with flame ionization detector.

### Results and Discussion:

Peroxide values in FFA were ever higher than in IFA samples, so it seems that hydrotalcites may protect fatty acids from peroxidation. Aldehydes were the most represented volatile compounds.

### Acknowledgements:

This research was funded by University of Perugia.

### References:

Allman-Farinelli MA, Gomes K, Favaloro EJ, Petocz P. A diet rich in High-Oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and Factor VII coagulant activity. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1071-1079.

Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 937-946.

Kamal-Eldin A, Yanishlieva NV. N-3 fatty acids for human nutrition: stability considerations. *Eur J Lipid Sci Tech* 2002; 104: 825-836.

---

## Història dels Verins

Marina Julio Giner, Silvia Flores Sánchez, Laura Segura Martí, Marta Vela Martínez y María José Ruiz Leal  
Departament de Medicina Preventiva, Àrea de Toxicologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València.

### **Introducció:**

Des de l'antiguitat l'home ha utilitzat els verins en la caça d'animals i per a finalitats terapèutiques, euforitzants, homicides i suïcides. Verí, del llatí vuenenum, és una substància que, incorporada a un ésser viu, és capaç de produir greus alteracions funcionals, i fins i tot, la mort.

### **Material y mètodes:**

Utilització de treballs i bases de dades científiques.

### **Resultats i Discussió:**

Dividim la història dels verins en tres períodes. El primer, l'era de l'observació, recopilació i llistat de verins, apareix a l'edat antiga, començant per Papir d'Ebers (1500 a.C.) que feia referència a verins com la cicuta i l'opi, fins a Maimonides (Còrdova 1135- 1204) que escrigué la guia de primers auxilis per tractar enverinaments, mossegades o picades de serp ("Verí i els seus antidòts") i descrigué el concepte de biodisponibilitat. El segon període fou el de l'experimentació, on destaca Arnau de Vilanova (1240- 1311) que va escriure un llibre farmacèutic sobre símptomes clínics de les infeccions i el seu tractament ("L'art de conèixer els verins"). Durant aquesta etapa, al renaixement guanya importància els verins amb els Borgia. Destaca Paracels, pare de la toxicologia, per introduir la dosi en un sentit quantitatiu. Finalment l'era de l'aplicació representada per Orfila (1787-1853) que introduí el concepte d'òrgan diana, proposà l'anàlisi químic com a prova legal d'intoxicació i provà l'eficàcia de diferents antidòts.

### **Conclusions:**

Actualment els verins es continuen utilitzant principalment amb finalitats euforitzants, homicides i suïcides.

### **Referències:**

Repetto, M., Repetto, G; 2009; Toxicología Fundamental. 4ª Ed. Díaz de Santos; Madrid.

---

## Poisoning by toxins in marine animals: mollusks and fish

Víctor Borrás Huertas, Kacper Budek Rabiak, Carlos Díaz Redondo, Aida Frasset Ferrús, María Niclós Trull y María José Ruiz Real.

Laboratory of Toxicology. Department of Medicine Preventive and Public Health. Faculty of Pharmacy. University of Valencia. Av. Vicent Andrés Estelles s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain.

### Introduction:

Some shellfish such as mussels and clams may be quite intoxicating to humans because of the toxins they accumulate from the dinoflagellates. The phenomenon of red tides or blooms can occur; resulting in rapid growth of the dinoflagellates, which incorporation into food chain can affect human health.

### Material and methods:

Scientific database and publications have been used.

### Results and Discussion:

Neurotoxic shellfish poisoning is caused by the ingestion of a group of lipophilic toxins known as brevetoxins, produced by dinoflagellates. Amnesic shellfish poisoning is caused by the ingestion of domoic acid, produced by many diatoms. Anatoxins and saxitoxins induce paralytic poisoning by blocking action potentials in nerves and muscles, while Okadaic acid and yessotoxins poisoning produce diarrhea. Cyanobacteria are capable of producing microcystins and nodularins, second metabolites that are toxic to humans and other animals.

On the other hand, some fish poisons (ichthyotoxins) are specific to a single species or genus. Tetrodotoxine is a strong neurotoxin discovered in fugu fish. Ciguatera is caused by dinoflagellates. It can accumulate in marine snail or fish feeding plant materials that contain the toxin. Another common intoxication in humans is produced by scombrototoxin, founded in Scombrotoxicosis (tuna, sardines, bonito, mackerel-like fish) which have the aminoacids required to synthesize those biological amines such as histamine.

Finally, recent studies show an important increase in fish species from warmer waters, which have big concentration of ichthyotoxins or others (Hepatitis A).

### Conclusions:

All human being is susceptible of intoxication. It will be mentioned the pathology, the microorganisms, the method of diagnostic, and other relevant information.

### References:

PUSSA, T. Principles of Food Toxicology. CRC Press, 2007.

REPETTO, G; REPETTO, M.; Toxicología Fundamental. Editorial Díaz de Santos. 1ª Edición. 2009.

---

## Toxicological interactions between Zearalenone and its metabolites on HepG2 cells

Elena Tatay, Guillermina Font y María José Ruiz  
Laboratory of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Av. Vicent Andrés Estellés s/n,  
46100 Burjassot, Valencia, Spain.

### Introduction:

Zearalenone (ZEA) is a *Fusarium* mycotoxin that is found on cereals. ZEA is metabolized to  $\alpha$ -Zearalenol ( $\alpha$ -ZOL) and  $\beta$ -Zearalenol ( $\beta$ -ZOL) by means of  $3\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase and  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes, respectively.

### Material and methods:

MTT assay was used to determinate the cytotoxic effect when ZEA,  $\alpha$ -ZOL and  $\beta$ -ZOL are exposed alone or in mixtures on HepG2 cells during 24, 48 and 72 h. Cytotoxic effect was expressed as IC50 values. Isobologram method was used to determinate the type of interaction between these mycotoxins. Interaction between mycotoxins was expressed as Combination Index (CI) values.

### Results and Discussion:

IC50 values obtained by the MTT assay ranged from 70 to >100, 20 to 27 and 38 to >100 for ZEA,  $\alpha$ -ZOL and  $\beta$ -ZOL, respectively. CI values obtained by isobologram method ranged from  $0.68\pm 0.22$  to  $7.77\pm 2.27$  for ZEA+ $\alpha$ -ZOL; from  $0.58\pm 0.24$  to  $2.61\pm 2.15$  for ZEA+ $\beta$ -ZOL; from  $0.34\pm 0.10$  to  $1.06\pm 0.45$  for  $\alpha$ -ZOL+ $\beta$ -ZOL and from  $1.07\pm 0.29$  to  $1.92\pm 0.68$  for the tertiary mixture.

### Conclusions:

The IC50 values showed that ZEA caused less cytotoxic effect than its metabolites being  $\alpha$ -ZOL the most cytotoxic. The interaction produced by binary mycotoxin combinations showed synergistic effect at lower concentrations and antagonism (ZEA+ $\alpha$ -ZOL) or additive (ZEA+ $\beta$ -ZOL and  $\alpha$ -ZOL+ $\beta$ -ZOL) effects at higher. Tertiary combination showed additive effect at all concentrations and time of exposure tested.

### References:

- Luongo, D., De Luna, R., Russo, R., Severino, L. (2008). Effects of four toxins (fumonisin B1,  $\alpha$ -zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. *Toxicol*, 52, 156-162.
- Ruiz, M. J., Macáková, P., Juan-García, A., Font, G. (2011). Cytotoxic effects of mycotoxin combinations in mammalian kidney cells. *Food Chem Toxicol*, 49, 2718-2724.

---

## Presencia de micotoxinas emergentes de *Fusarium* en pescado cocinado

Josefa Tolosa, Emilia Ferrer y Guillermina Font.  
Área de toxicología. Facultad de Farmacia. Universitat de València

### Introducción:

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidas por hongos filamentosos, principalmente *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.* y *Penicillium spp.* *Fusarium* puede producir las denominadas micotoxinas emergentes: beauvericina (BEA) y eniatinas (ENA, ENA1, ENB, ENB1), entre otras (M. Jestoi, 2008).

Diferentes estudios indican la presencia de micotoxinas emergentes de *Fusarium* en cereales y trigo (Manhine et al., 2011; Meca et al., 2010), y éstas se encuentran presentes en los piensos destinados a peces de piscifactoría que incluyen cereales en su composición. Además, estas micotoxinas, al ser ingeridas, pueden aparecer en el músculo de los animales, suponiendo un elevado riesgo para la salud humana (Yiannikouris & Jouany, 2002; Rosa et al., 2009).

En el presente trabajo se propone el estudio de la presencia de micotoxinas emergentes (beauvericina y eniatinas) en los peces de piscifactoría tras su cocinado.

### Material y métodos:

La extracción de micotoxinas se realiza con acetonitrilo usando ultrasonidos. Las micotoxinas son identificadas y cuantificadas mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC/MS-MS) con triple cuadrupolo (QqQ). Se analizan un total de 19 muestras de pescado cocinado obtenido de diferentes servicios de restauración.

### Resultados y Discusión:

Se detectan niveles del orden de  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de ENA, ENA1 y ENB1 en muestras de rodaballo, dorada, lubina y bacalao. Estas micotoxinas pueden estar presentes en el animal debido a la ingesta de las mismas en el alimento de piscifactoría.

### Conclusiones:

Se detectan únicamente ENA, ENA1 y ENB1 en cuatro de las muestras analizadas, por lo que debemos centrar nuestra atención en la calidad de estos alimentos para disminuir los riesgos asociados al consumo de los mismos, así como estudiar las diferentes transformaciones que pueden sufrir las micotoxinas al someterse al proceso de cocinado.

### Agradecimientos:

Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación AGL 2010/17024/ALI.

### Referencias:

Jestoi, M. Emerging fusarium-mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin—a review. *Crit rev food sci nutr* 2008; 48(1), 21-49.

Mahnine, N., Meca, G., Elabidi, A., Fekhaoui, M., Saoiabi, A., Font, G., Mañes, J., Zinedine, A. Further data on the levels of emerging *Fusarium* mycotoxins enniatins (A, A1, B, B1), beauvericin and fusaproliferin in breakfast and infant cereals from Morocco. *Food Chem* 2011; 124(2), 481-485.

Meca, G., A. Zinedine, J. Blesa, G. Font, & J. Mañes (2010). Further data on the presence of *Fusarium* emerging mycotoxins enniatins, fusaproliferin and beauvericin in cereals available on the Spanish markets. *Food and Chemical Toxicology*, 48(5), 1412-1416.

Rosa, C., Keller, K., Keller, L., González Pereyra, M., Pereyra, C., Dalcerro, A., Cavaglieri, L., Lopes C. Mycological survey and ochratoxin A natural contamination of swine feedstuffs in Rio de Janeiro State, Brazil. *Toxicon* 2009; 53(2), 283-288.

Yiannikouris, A., Jouany, J.P. Mycotoxins in feeds and their fate in animals: a review. *Animal Research* 2002; 51(2), 81-100.

---

## Radiaciones Ionizantes

Nieves Almerich Galindo, María Cholvi Calduch, Blanca Ibáñez de Pedro, Beatriz Martínez Román y Sara Molés Ribera y Emilia Ferrer García  
Departamento Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal.

### Introducción:

Las radiaciones son una forma de propagación de la energía que tiene el origen en cambios del nivel energético de átomos o moléculas que se originan por fuentes naturales o artificiales. El objeto del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las fuentes naturales de exposición humana a radiactividad y la presencia de radiación en el ambiente después de diferentes accidentes nucleares.

### Material y métodos:

Artículos científicos consultando la base de datos "Web of Knowledge".

### Resultados y Discusión:

La exposición humana a fuentes naturales de radiación es una característica continua e inevitable día a día y supera a las exposiciones por fuentes artificiales. El radón es un gas noble radiactivo, incoloro, inodoro e insípido, disuelto en el aire y ubicuo. Su origen es natural, procedente de la desintegración del radio-226, torio y uranio y es el principal responsable de la radiación natural que recibe el ser humano. El radón tiene efectos tóxicos, pudiendo producir cáncer de pulmón, pérdida de cabello, quemaduras y síndrome agudo por irradiación. En mujeres embarazadas, supone un riesgo de lesión cerebral para el feto. El accidente nuclear de Chernóbil fue el más grave de la industria nuclear, causando una gran emisión de radionucleidos. Los materiales radioactivos fueron esparcidos por toda Europa. En el noreste de Inglaterra, las zonas altas fueron las más afectadas, así como el ganado de dichas zonas. En la actualidad se están desarrollando diferentes metodologías para medir las radiaciones ambientales; además, se está investigando sobre la utilización de ultra-bajas dosis de radiaciones ionizantes para tratar ciertas enfermedades.

### Conclusiones:

A pesar de las alteraciones que causan las radiaciones presentes en el ambiente y procedentes de accidentes como el de Chernóbil, según los estudios realizados, éstas presentan efectos beneficiosos en el tratamiento de algunas patologías.

### Agradecimientos:

Emilia Ferrer García

### Referencias:

Kotenko KV, Shinkarev SM, Abramov IV, Granovskaia EO, Iatsenko VN, Gavrilin II, et al. [Comparative analysis of the radionuclide composition in fallout after the Chernobyl and the Fukushima accidents]. Med Tr Prom Ekol. 2012;(10):1-5.

OMS | El radón y el cáncer [Internet]. WHO. [citado 14 de febrero de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs291/es/index.html>

Sanders CL. Potential treatment of inflammatory and proliferative diseases by ultra-low doses of ionizing radiations. Dose-response: a publication of International Hormesis Society. 9 de octubre de 2012;10(4).

---

## Presencia y niveles de contaminación de micotoxinas en muestras de café

Ana García Moraleja, Emilia Ferrer y Guillermina Font.  
Área de toxicología. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

### Introducción:

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidas por hongos filamentosos bajo ciertas condiciones ambientales. Su actividad biológica en el hongo productor es protectora, metabólica, reguladora, y de diferenciación. En humanos tienen efectos tóxicos tras su inhalación, o ingestión. La presencia de micotoxinas en alimentos y piensos es ampliamente estudiada, pero la mayoría de los estudios se centran en las micotoxinas legisladas. Sin embargo *Fusarium spp* es un tipo de hongo muy extendido que crece sobretodo en vegetales y que produce también metabolitos secundarios llamados micotoxinas emergentes (Eniatinas y Beauvericina). El presente estudio se realiza para determinar la presencia de micotoxinas en diferentes muestras de café.

### Material y métodos:

La extracción se realiza con acetonitrilo en Ultra-Turrax durante 3 minutos. El análisis se realiza por cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem con triple cuadrupolo.

### Resultados y Discusión:

Los resultados obtenidos muestran una incidencia de micotoxinas del 96% siempre con coexistencia de las mismas entre 6 a 13, solo una muestra no presentó ninguna micotoxina. La micotoxina presente en mayor número de muestras fue el nivalenol, que además fue la que presentó mayores concentraciones.

### Conclusiones:

El café molido presenta micotoxinas, algunas de ellas en concentraciones elevadas.

### Agradecimientos:

Este trabajo forma parte de un trabajo de investigación financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación AGL 2010/17024/ALI.

### Referencias:

Jestoi M. Emerging fusarium-mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin - A review. Crit Rev Food Sci Nutri 2008; 48(1): 21-49.

Cameán AM, Repetto M. Micotoxinas. En: Diaz de santos. Toxicología alimentaria, Madrid, Diaz de santos, 2006; pag. 281.

---

## Contaminación de micotoxinas en los alimentos. Evolución durante los tratamientos tecnológicos

Junior Methelus y Emilia Ferrer  
Área de toxicología. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

### Introducción:

Las micotoxinas son metabolitos secundarios de origen fúngico, contaminantes de diferentes alimentos que pueden causar toxicidad (Jestoi, 2008). Los niveles elevados de micotoxinas presentes en la dieta pueden provocar efectos adversos agudos y crónicos sobre la salud humana (Soriano et al., 2007). En la actualidad, existen pocos trabajos que determinan la degradación de micotoxinas durante los tratamientos tecnológicos (Meca et al., 2012 ; Serrano et al., 2013b). El objeto del presente trabajo es realizar una revisión sobre la presencia de micotoxinas en los alimentos, así como de su reducción y/o evolución durante los tratamientos tecnológicos a los que son sometidos los alimentos.

### Material y métodos:

Revisión de artículos científicos en la base de datos Scopus.

### Resultados y Discusión:

Los hongos producen micotoxinas en un amplio rango de sustratos alimenticios, siendo la composición del alimento, la climatología y los tratamientos a los que son sometidos los alimentos, los factores que más influyen en la producción de las mismas. Diversos autores han obtenido concentraciones de micotoxinas por encima de los límites máximos legislados, siendo necesarios una vigilancia regular. Por otra parte, existen estudios que evalúan la influencia del del proceso de fabricación, almacenamiento y posterior cocinado en los hogares en la presencia de micotoxinas. Se han obtenido resultados dispares dependiendo del tipo de micotoxina, puesto que dentro de un mismo grupo pueden presentar diferente grado de estabilidad.

### Conclusiones:

Se necesitan más estudios que evalúan la presencia o transformación de las micotoxinas durante los tratamientos tecnológicos de los alimentos.

### Agradecimientos:

Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2010/17024/ALI).

### Referencias:

- Jestoi M. Emerging Fusarium mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin A review. *Crit Rev Food Sci Nutri* 2008; 48: 21–49.
- Meca G, Ritieni A, Mañes J. Influence of the heat treatment on the degradation of the minor fusarium mycotoxin beauvericin. *Food Control* 2012; 28(1): 13-18.
- Serrano AB, Font G, Mañes J, Ferrer E. Emerging fusarium mycotoxins in organic and conventional pasta collected in Spain. *Food and Chem Toxicol* 2013; 51(1): 259-266.
- Serrano AB, Font G, Ruiz MJ, Ferrer E. Co-occurrence and risk assessment of mycotoxins in food and diet from mediterranean area. *Food Chem* 2012; 135(2): 423-429.
- Soriano del Castillo J M. Micotoxinas en alimentos, Madrid : Díaz de Santos S.A, 2007.

---

## Importancia de las micotoxinas emergentes de *Fusarium* en seguridad alimentaria

Ana Belén Serrano, Emilia Ferrer y Guillermina Font.  
Área de toxicología, Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

### Introducción:

Las micotoxinas constituyen un importante problema a nivel mundial tanto por los efectos adversos ocasionados sobre la salud del consumidor como por las pérdidas económicas causadas en el comercio nacional e internacional. La legislación vigente europea únicamente abarca las más importantes por su impacto negativo sobre la salud pública (Comisión Europea, 2006). No obstante, en el año 2010 la Comisión Europea realizó una solicitud a la EFSA (European Food Safety Authority) para que evaluara los riesgos para la salud de otras micotoxinas no legisladas llamadas micotoxinas emergentes de *Fusarium*, no habiéndose emitido hasta el momento la Opinión Científica (EFSA, 2013). El principal propósito de este trabajo fue realizar una revisión de la importancia de las micotoxinas emergentes de *Fusarium* como contaminantes naturales en los alimentos.

### Material y métodos:

Búsqueda bibliográfica de la presencia en alimentos y toxicidad de las micotoxinas emergentes de *Fusarium*. Buscadores: Scopus, PubMed y Web of Knowledge.

### Resultados y Discusión:

La principal fuente de micotoxinas emergentes de *Fusarium* son los cereales y productos a base de cereales. Estas toxinas se han encontrado en zonas geográficas con diferentes características climáticas. Las mayores concentraciones (200-800 mg/Kg) se han detectado en países con clima Mediterráneo (Santini et al., 2012). Estudios de toxicidad han indicado teratogenicidad, inhibición enzimática y citotoxicidad en diversas líneas celulares (Jestoi, 2008).

### Conclusiones:

Debido a la elevada presencia de las micotoxinas emergentes de *Fusarium* en los alimentos y a los efectos tóxicos descritos, es imprescindible desarrollar estrategias para poder realizar una evaluación del riesgo.

### Agradecimientos:

Los autores agradecen al Ministerio de Economía y Competitividad la financiación para la realización del presente estudio (AGL2010/17024/ALI). A.B. Serrano agradece la beca FPI (BES-2011-045454) proporcionada por el Ministerio de Economía y Competitividad.

### Referencias:

- Comisión Europea. Reglamento de la Comisión (CE) No 1881/2006 de 19 de diciembre de 2006 por lo que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios. Diario Oficial de la Unión Europea, L, 364, 5–24.
- EFSA. <http://www.efsa.europa.eu>. Topics: mycotoxins. 2013.
- Jestoi M. Emerging *Fusarium* mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin A review. Crit Rev Food Sci Nutri 2008; 48: 21–49.
- Santini A, Meca G, Uhlig S, Ritieni A. Fusaproliferin, beauvericin and enniatins: occurrence in food – a review. World Mycotoxin J 2012; 5(1): 71-81.

---

## Cytoprotective effects of mixtures of trans-cis isomers of resveratrol in CHO-K1 cells

Beatriz Mallebrera, Elena Tatay y María José Ruiz  
Laboratory of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Av. Vicent Andrés Estellés s/n,  
46100 Burjassot, Valencia, Spain.

### Introduction:

The co-occurrence of racemates of resveratrol (3, 5, 4'-trihydroxystilbene; RES) are found in a number of natural products. Because of their biological properties and roles in biological systems as constituent defense agents, there is considerable interest in resveratrol isomers.

### Material and methods:

The cytotoxic effects of RES isomers (t-RES, t-RES:c-RES, 70:30 and t-RES:c-RES 50: 50) were determined in Chinese Hamster Ovary (CHO-K1) cells at different concentrations (from 12.5 to 200  $\mu$ M) and times of exposure (24, 48 and 72 h) by the tetrazolium salt (MTT) and neutral red (NR) assays. Comparison of RES isomers with  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid was carried out.

### Results and Discussion:

The RES isomers demonstrated cytoprotection on CHO-K1 cells by the two assays performed. The IC<sub>50</sub> values obtained for the t-RES ranged from 42 $\pm$ 13  $\mu$ M to 94 $\pm$ 20  $\mu$ M and from 163 $\pm$ 13  $\mu$ M to 181 $\pm$ 10  $\mu$ M by MTT and NR assays, respectively. No IC<sub>50</sub> value was obtained for the racemic sample at 24 h of exposure by MTT assay. However, the IC<sub>50</sub> values were obtained at higher times of exposure. The IC<sub>50</sub> values for the t-RES: c-RES (50:50) were 96 $\pm$ 16  $\mu$ M and 138 $\pm$ 11  $\mu$ M after 48h and 72 h of exposure by MTT assay, respectively. The IC<sub>50</sub> values for the racemic sample t-RES: c-RES (70:30) were 92 $\pm$ 6  $\mu$ M and 123 $\pm$ 8  $\mu$ M after 48h and 72h of exposure by MTT assay, respectively. No IC<sub>50</sub> for the racemic RES samples were obtained by the NR assay at any time of exposure tested.

### Conclusions:

According to the IC<sub>50</sub> values, the cytoprotection effect increased in the following order: t-RES:c-RES (70:30) > c-RES:t-RES (50:50) > t-RES. Moreover, cytoprotection effect decreases in a dose and time of exposure dependent-manner.

### References:

Amri A, Chaumeil JC, Starf S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations?. *Journal of Controlled Release* 2012; 158: 182-193.

Ortega I, Wong DH, Villanueva JA, Cress AB, Sokalska A, Stanley SD, Duleba AJ. Effects of resveratrol on growth and function of rat ovarian granulosa cells. *Fertility and Sterility* 2012; 98(6): 1563-73.

---

## Intoxicación por Plomo

Sonia Ruiz Sánchez, Elena Lucas Roldán, Laura Pérez Dolz y Elena Dualde Viñeta  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y  
Medicina Legal, Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

### Introducción:

El plomo constituye el 0,002% de la corteza terrestre.

Entre las fuentes de exposición tenemos, pinturas, juguetes, industrias pirotécnicas, baterías, cosméticos, forro de cables metálicos.

Se absorbe por vía respiratoria, oral o por contacto. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Se excreta mayoritariamente por orina. Se acumula en dientes y huesos largos.

El plomo interfiere en el metabolismo del Calcio cuando está a concentraciones bajas porque: inhibe la bomba de Na-K-ATPasa, activa la proteinquinasa C, se une a la calmodulina o reemplaza al calcio y se comporta como un segundo mensajero intracelular. Se une a los grupos sulfhidrilos de las metaloenzimas interfiriendo en la síntesis del grupo hemo e interfiere en la conversión de la vitamina D a su forma activa.

### Material y métodos:

Búsqueda bibliográfica en bases científicas

### Resultados y Discusión:

La toxicidad es mayor en niños, fundamentalmente hepática y renal para el plomo inorgánico y en SNC y SNP para el plomo orgánico liposoluble.

El tratamiento implica, alejamiento de la fuente de exposición, tratamiento sintomático y antidotos en caso de plomo inorgánico. Los quelantes usados son, Edetato-Disódico-Cálcico; dimercaprol que se asocia al anterior en casos de encefalopatía o plumbemia mayor a 100 mg/dl en adultos y ácido dimercaptosuccínico que provoca pocos efectos adversos y no redistribuye el plomo a cerebro.

### Conclusiones:

La elevada toxicidad del plomo, supone un riesgo importante para la salud, sobre todo en niños, por lo que siguiendo los consejos de la OMS, su uso se está restringiendo cada vez más a nivel mundial.

### Referencias:

Ellenhorn Matthew J. «Metals and related compounds» en Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. William & Wilkins editores, Los Angeles, California, 2da edición, 1997.

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rspm/v18n1/a05v18n1.pdf>

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Treatment guidelines for lead exposure in children. Pediatrics 1995; 96:155-160.

Medicina del Trabajo. J.A.Martí Mercadal. H.Desoille. 2ª Edición. Masson. 2002

---

## A preliminary survey of mycotoxins in dried fruits collected from Tunisian and Spanish markets, using QuEChERS-HPLC-MS/MS

Ines Azaiez y Monica Fernández-Franzón  
Área de Toxicología, Departamento de Medicina Preventiva,  
Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100.

### Introduction:

Some fruits are appreciated by consumers as fresh, dried, or as processed products, such as juices and wines. They may carry a significant mycological load contamination via cultivation, post-harvest processing and drying process. Thus secondary toxic metabolites such as mycotoxins, are frequently signaled in fruits with major problems in dried fruits as compared to fresh fruits. Mycotoxins are toxic in trace amounts therefore assays must be extremely sensitive.

### Material and methods:

In the present study, a survey in dried fruits (grapes, figs, apricots and plums) and dates was carried out in order to evaluate the presence of 16 mycotoxins. The spectrum of mycotoxins was evaluated using a modified QuEChERS procedure coupled with a liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometric (LC/ESI-MS/MS) technique in 96 samples randomly collected from Tunisian and Spanish markets: grapes (n=36), dates (n=22), figs (n=16), apricots (n=12) and plums (n=10).

### Results and Discussion:

70% of the samples were contaminated with ENN B ranging from 0,03 to 21,3 µg/kg with a mean level of 0,41; 0,32; 1,23; and 0,55 for apricots, figs, grapes, and dates respectively. 18% of these samples were simultaneously contaminated with ENNs B, B1 and A. Six dried raisin samples were contaminated with AFBs below the limit of quantification (LOQ) and four dried fig samples were contaminated with Beauvericin (Bea) at concentrations ranging from 0,09 to 18,1 µg/kg. All the levels found were below the legal maximum limit established for Aflatoxins and none of the analyzed plum samples contained detectable amount of the studied mycotoxins.

### Conclusions:

Although low levels of mycotoxins were detected in most samples, accumulation of such mycotoxins is expected to create adverse health problems to human fed on the contaminated food. The overall daily intake and the potentially natural combination of mycotoxins should be routinely monitored and considered for the evaluation of their synergetic effects and for settings new regulations.

### References:

Commission Regulation (EC) No. 1881/2006, of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (text with EEA relevance).

Frenich, A.G., Romero-González, R., Gómez-Pérez, M.L., Vidal, J.L.(2011) Multi-mycotoxin analysis in eggs using a QuEChERS-based extraction procedure and ultra-high-pressure liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *J Chromatogr A*,1218, 28,4349-56.

---

## Drugs of abuse analysis in oral fluid

Lara Zonnekeijn, Laurent Quiryne, Evelyn Segaeert, Nathalie Van Praag, Annelies Van der Maat, Céline Jacobs, Dorien De Munck, Kirsten Rutten  
Dr. Kristof Maudens, Prof. Dr. Adrian Covaci  
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences,  
University of Antwerp

The Toxicological Centre of the University of Antwerp investigates new analytical methods for the determination of drugs of abuse in oral fluid. During roadside testing, drivers suspected to be under the influence of drugs of abuse undergo an oral fluid screening test. When this test turns out positive, a blood sample is drawn for confirmation using chromatographic analysis. This is an invasive sampling technique, which requires the presence of a medical doctor. Oral fluid can be easily collected without medical supervision and is thus an interesting alternative to blood sampling.

Several manufacturers have developed oral fluid collection devices. Most of them contain a collection pad, which is inserted into the mouth. When a sufficient amount of oral fluid is collected, an indicator changes color. Subsequently, the pad is placed into a transport tube, which contains a buffer solution. In the lab, GC-MS and/or GC-MSMS methods are employed to determine if the concentration of the following drugs of abuse is below or above the cut-offs of the Belgian law (cut-off concentration): amphetamine (25 ng/ml), MDMA (25 ng/ml), cocaine (10 ng/ml), benzoylecgonine (10 ng/ml), delta-9-tetrahydrocannabinol (10 ng/ml), free morphine (5 ng/ml) and 6-mono-acetylmorphine (5 ng/ml).

Despite the benefits of oral fluid testing, there are still some difficulties to overcome. The correlation between the concentration of the drugs in blood and oral fluid is unpredictable due to a wide variety of variables, such as the drug transfer from the bloodstream into the saliva (dependent on the molecular size, lipophilicity and protein binding of the molecule, the salivary pH, the salivary flow-rate, ...), adulteration (e.g. drinking prior to sampling), reduced salivary production (caused by illness, medication, ...) or passive contamination (cannabis smoke). Further research of these variables is mandatory.



**3rd Congress of UV Pharmacy Students –  
1st International Edition**